

Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**RUPTURES DE MEDICAMENTS ET PLAN DE GESTION DES
PENURIES**

Présenté par

GRIGGIO Thomas

Soutenu le 25 octobre 2024 devant le jury constitué de

Monsieur Jean-Yves Pabst, Président et Directeur de thèse

Monsieur Bruno Michel, Enseignant chercheur, membre du Jury

Monsieur Yassen Maach, Pharmacien, membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
François	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers toutes les personnes qui ont rendu possible la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, Monsieur Jean-Yves Pabst, pour son soutien, sa bienveillance et la confiance qu'il m'a accordée. Mes remerciements vont également à Monsieur Bruno Michel, qui a consacré du temps à la lecture de cette thèse et a accepté de faire partie de ce comité.

Je souhaite également remercier tout particulièrement Monsieur Yassen Maach, dont les conseils m'ont permis de découvrir le monde de la qualité, ainsi que pour sa disponibilité tout au long de ce projet.

Un grand merci à mes collègues de l'équipe Assurance Qualité Produit de Novartis : Alban, Audrey et Élisabeth. Vos conseils, votre gentillesse et le temps que vous avez consacré à ma formation et à la relecture de cette thèse ont été précieux tout au long de cette année. Je remercie également chaleureusement Monsieur Alexandre Cette, dont la bonne humeur, les conseils avisés et l'humour ont été un véritable moteur dans l'accomplissement de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers ma famille et mes amis. Merci pour votre soutien inébranlable au fil des années, tant dans les bons moments que dans les périodes plus difficiles. Je souhaite tout particulièrement remercier mes parents pour leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours et pour la confiance qu'ils m'ont accordée, tant sur le plan étudiant que personnel. Un grand merci à mes deux sœurs, dont je suis fier et dont je suis convaincu qu'elles réaliseront de belles choses dans leur avenir.

Enfin, je tiens à remercier Maureen, ma partenaire de tous les jours. Merci pour ton soutien tout au long de ces années, depuis la PACES jusqu'à cette salle de conférence où mon cursus universitaire se conclut.

Table des matières

INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : Contexte des ruptures de médicament	11
I. Etat des lieux des ruptures	11
1. Les ruptures un phénomène de plus en plus fréquent	11
2. Le circuit du médicament	13
2.1 L'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	14
2.2 La production pharmaceutique	14
2.3 La distribution des spécialités pharmaceutiques.....	15
3. Les risques liés aux ruptures de médicaments	16
3.1 Impact des ruptures de médicaments chez le patient.....	16
3.2 Impact des ruptures de médicaments sur le système de santé	17
II. Les causes des ruptures de médicaments	18
1. Les différents types d'indisponibilités du médicament	18
1.1 Tension d'approvisionnement	18
1.2 Rupture de stock.....	18
1.3 Rupture de la chaîne de distribution	19
1.4 Rupture d'approvisionnement.....	19
2. Un marché du médicament en plein changement	20
2.1 L'augmentation de la demande mondiale	20
2.2 Le développement des systèmes de santé des pays émergents	21
3. Une chaîne de production de plus en plus fragile	22
3.1 La délocalisation de la production pharmaceutique	22
3.2 La complexification de la production pharmaceutique	23
3.3 Les difficultés du circuit de distribution.....	25
4. Les causes économiques des ruptures	26
4.1 L'essor des thérapies innovantes.....	26
4.2 L'abandon des médicaments matures.....	28
4.3 L'import-export parallèle	29
5. Un environnement qualité et réglementaire très complexe	31
5.1 La complexité de l'environnement qualité du médicament.....	31
5.2 La complexité de l'environnement réglementaire du médicament	32
PARTIE 2 : La réglementation et les ruptures de médicaments	34
I. Une réglementation se renforçant au fil des années	34
1. Une refonte nécessaire du système de sécurité sanitaire français	34
1.1 La loi n° 2011-2012, première réponse à la crise du Médiateur.....	35
1.2 Le décret 2012-1096 du 28 septembre 2012.....	36
2. La modernisation du système de santé : la loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et son décret 2016-993	38
2.1 Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeurs ou MITM	39
2.2 Les Plans de Gestion des Pénuries ou PGP	40
2.3 Les autres apports de la loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et son décret 2016-993.....	41

II.	<i>Nouvelles réglementations françaises</i>	42
1.	Le décret n°2021-349 relatif à l'application de l'article 48 (France)	42
1.1	La mise en place de stocks de sécurité	42
1.2	Le renforcement des Plans de Gestion des Pénuries.....	43
2.	Les sanctions prévues pour les entreprises	45
III.	<i>Le futur de la réglementation des ruptures</i>	47
1.	Les projets réglementaires en France	47
1.1	Les 36 recommandations du Sénat pour faire face aux ruptures de médicaments	47
1.2	La relocalisation de la production pharmaceutique	49
1.3	La Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2024 et le Plan blanc de l'ANSM	50
2.	Le projet de « paquet législatif pharmaceutique » européen	53
2.1	Le renforcement du dispositif de surveillance européen	54
2.2	La gestion des pénuries critiques.....	55
	<i>PARTIE 3 : Le rôle du site exploitant pour une meilleure gestion des ruptures de médicaments</i>	57
I.	<i>La gestion de la mise à disposition d'un MITM par un laboratoire exploitant</i>	57
1.	La certification des produits pharmaceutiques	57
1.1	Conformité des étapes de fabrication	58
1.2	Conformité des articles de conditionnement	59
1.3	Conformité du transport.....	60
2.	La libération des produits pharmaceutiques	60
3.	Les stocks de sécurité pour une meilleure disponibilité des médicaments sur le territoire national ... 63	
II.	<i>Les Plans de Gestion des Pénuries</i>	64
1.	Les mesures préventives prévues par les PGP	65
2.	Les mesures de gestion prévues par les PGP	66
2.1	Les mesures d'information	66
2.2	Les mesures de contingentement (quantitatif et qualitatif).....	67
2.3	La modification du circuit de distribution et le report sur un autre dosage ou sur une spécialité alternative	68
2.4	La remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée ou comparable	70
3.	Les propositions européennes	71
III.	<i>La communication avec les autorités de santé</i>	73
1.	La communication avec les professionnels de santé : DP-Rupture	73
2.	La communication avec l'ANSM : TrustMed	75
3.	La consolidation des informations transmises à l'ANSM : Tracstock	76
4.	Une communication internationale sur les pénuries, les propositions de la Commission européenne	77
	<i>CONCLUSION</i>	80
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	82

LISTE DES ABBREVIATIONS

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

PGP : Plan de gestion des Pénuries

UE : Union Européenne

ANP : Académie Nationale de Pharmacie

DM : Dispositifs Médicaux

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

LEEM : Les Entreprises du médicament

CSP : Code de la Santé Publique

PR : Pharmacien Responsable

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

PUI : Pharmacies à Usage Intérieur

ALD : Affection de Longue Durée

INCA : Institut National du Cancer

MITM : Médicaments d'Intérêts Thérapeutiques Majeurs

DGE : Direction générale des Entreprises

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

QP : Personne Qualifiée

ZAC : Zones à Atmosphère Contrôlée

ICH : International Council of Harmonization

PHARE : Performance Hospitalière pour des Achats Responsables

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

SMR : Service Médical Rendu

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

CIP : Code Identifiant de Présentation

HERA : Health Emergency Preparedness and Response Authority

LFSS 2024 : Loi de Financement de la Sécurité sociale pour 2024

SFAR : Société française d'anesthésie-réanimation

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

EMA : Agence Européenne du Médicament / European Medicine Agency

PESP : Plateforme Européenne de Suivi des Pénuries

GPPM : Groupe de Pilotage des Pénuries de Médicaments

COA : Certificat d'Analyse / Certificate of Analysis

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament

ARM : Accord de Reconnaissance Mutuelle

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

PGEU : Pharmaceutical Group of the European Union

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés à l'ANSM entre 2014 et 2022 [2]	11
Figure 2 : Classes thérapeutiques les plus concernées par les risques de ruptures et les ruptures en 2021 selon l'ANSM [6].....	12
Figure 3 : le circuit du médicament [12].....	15
Figure 4: les éléments de vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament [13]	16
Figure 5 : montant remboursé par habitant, sexe et âge en 2020 [23]	20
Figure 6 : la production pharmaceutique en Europe, les 10 principaux pays producteurs en 2020 [26]	22
Figure 7 : Les différents canaux de distribution du médicament (en nombre et pourcentage) [32].....	25
Figure 8 : Taux d'échec dans les négociations CEPS/laboratoire en 2020 et 2021 [32]	27
Figure 9 : répartition des déclarations de ruptures selon l'ancienneté de la spécialité [32]	28
Figure 10 : flux d'importation parallèle [36]	30
Figure 11 : Importation parallèle dans le marché européen en 2020 (en % du marché ville et en millions d'euros) [32]	31
Figure 12 : apports de la loi n°2011-1012 du 29 décembre 2011 et du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 [52]	38
Figure 13 : Apports de la loi 2016-41, du décret 2016-993 et des arrêtés du 26 et du 27 juillet 2016 dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [52]	41
Figure 14 : projets de relocalisation ou d'augmentation de capacité de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre du projet France 2030 [61].....	50
Figure 15: Fonctionnement de la plateforme numérique TrustMed [82].....	74
Tableau 1 : Manquements selon l'Article L.5423-9 pouvant occasionner des sanctions financières.....	46
Tableau 2 : contrôles à réaliser lors des étapes de certification et de libération de lots de médicaments..	61

INTRODUCTION

En 2023 la France a été touchée par une épidémie de bronchiolite, maladie touchant chaque hiver 1 nourrisson sur 3. Conjointement à cette épidémie au cours de l'hiver 2023, et ce dès le mois de septembre, les patients français ont été confrontés à une pénurie de médicaments, plus particulièrement sur les vaccins et traitements contre la bronchiolite, impliquant des pertes de chances pour les patients et ayant mis en lumière le problème majeur des pénuries de médicaments pour la santé publique. [1] Selon la Commission d'Enquête sur les pénuries des médicaments, en 2023, ce ne sont pas moins de 37% des patients en France qui déclarent avoir été confrontés à des pénuries de médicaments. Ce phénomène rythme de plus en plus le quotidien des patients mais également des pharmaciens à l'officine, à l'hôpital mais aussi en industrie. En 2022, selon le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) un pharmacien en officine passait en moyenne 6,68 heures par semaine à la gestion des pénuries, tandis qu'en industrie la gestion des ruptures de médicaments peut atteindre près de 50% du temps de travail d'un pharmacien, en faisant un enjeu de santé publique majeur. [2]

La nature multifactorielle des ruptures ainsi que l'augmentation continue de ces situations d'indisponibilités du médicament en France imposent aux autorités de santé et aux divers acteurs du médicament d'apporter un certain nombre de solutions, à une échelle nationale et internationale, afin de lutter de manière plus efficace contre ce phénomène. En réponse à ce besoin, la réglementation française ne cesse de se renforcer depuis 2011, en essayant d'apporter des moyens de prévention et de gestion des pénuries de médicaments toujours plus efficaces et complets. Les pénuries de médicaments, appellent ainsi à des réponses aussi bien à l'échelle nationale, qu'internationale, au travers d'une politique de santé intra-européenne, permettant de lutter à court, moyen et long terme contre ces indisponibilités du médicament au sein de l'Union Européenne (UE). Enfin, la lutte face aux pénuries passe avant tout par un engagement des laboratoires, notamment par l'élaboration de Plans de Gestion des Pénuries (PGP), outils de prévention et d'atténuation de l'impact des ruptures sur le quotidien des patients, mais également par leur collaboration avec les agences de santé française et européenne.

L'objectif principal de cette thèse est de décrire l'état actuel du phénomène de ruptures de médicaments en France et en Europe, d'apporter une analyse sur l'origine de ces indisponibilités et sur les moyens mis en œuvre par les divers acteurs du médicament afin d'en empêcher la survenue ou d'en atténuer les effets. Notre travail se penchera tout particulièrement sur l'évolution de la réglementation encadrant les pénuries de médicament, mais également sur l'analyse des divers moyens de gestion et de prévention employés par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé dans la lutte contre les pénuries.

PARTIE 1 : Contexte des ruptures de médicament

I. Etat des lieux des ruptures

1. Les ruptures un phénomène de plus en plus fréquent

En 2022 est paru sur le site de l'Académie Nationale de Pharmacie (ANP) une Alerte pénurie, communiqué dans lequel l'Académie « exprime sa plus vive inquiétude devant les tensions et les pénuries [...] qui ne manqueront pas d'avoir un impact sur l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux (DM) dans les prochains mois ». [3]

Le phénomène de ruptures de médicaments s'impose, depuis quelques années, de plus en plus dans le quotidien des pharmaciens officinaux, hospitaliers et bien sûr des patients. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), « le nombre de signalements de ruptures de stock effectives et de risques de ruptures, qui s'établissait à 89 en 2010, est passé à 438 en 2014 ; puis à 2 160 en 2021 : ce nombre a donc été multiplié par 5 en l'espace de sept ans ». En 2023, 4925 déclarations de ruptures de stocks ont été recensées par l'ANSM, contre 3761 en 2022, illustrant la place croissante des pénuries dans l'univers du médicament en France. [4]

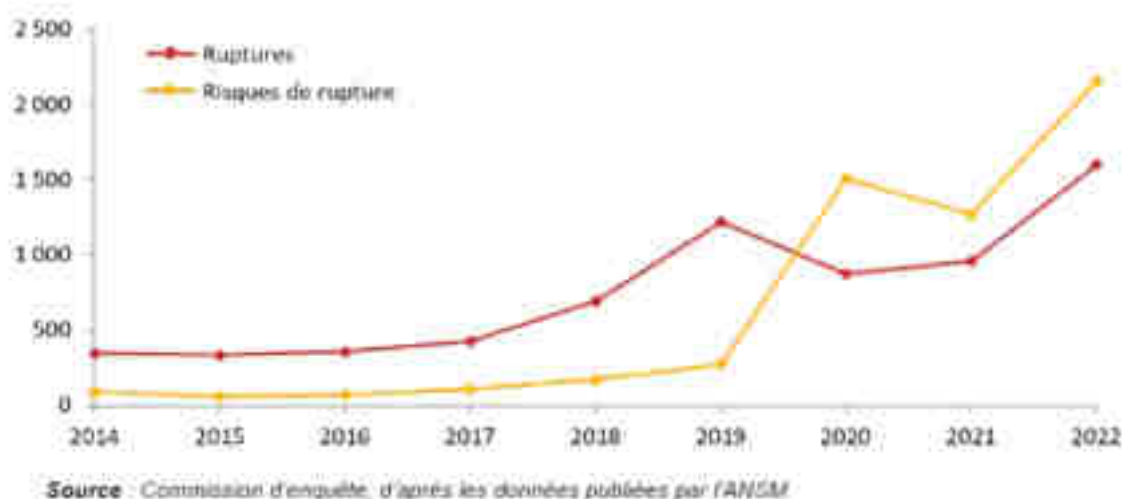


Figure 1 : Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés à l'ANSM entre 2014 et 2022 [2]

Cette augmentation des tensions d'approvisionnement et des ruptures de médicaments est un phénomène mondial, impactant tout particulièrement les pays membres de l'Union Européenne et touchant un grand nombre de laboratoires pharmaceutiques. Ce phénomène touche plus spécialement les thérapies considérées « essentielles » telles que les antibiotiques ou les médicaments anticancéreux. En effet, selon une étude sur les ruptures de médicaments réalisée par Statista en 2023, sur 26 pays

membres du groupement pharmaceutique de l'UE (dont la France, l'Allemagne ou l'Italie par exemple), au cours de l'année 2023, 100% des répondants ont été touchés par des pénuries d'antibiotiques et 96% ont été touchés par des ruptures sur des médicaments du système respiratoire. En outre, 65% des répondants énoncent une détérioration de la situation entre 2022 et 2023, illustrant la nécessité de trouver des solutions à l'échelle nationale mais également à l'échelle européenne.[5]



Figure 2 : Classes thérapeutiques les plus concernées par les risques de ruptures et les ruptures en 2021 selon l'ANSM [6]

Comme l'indique le schéma ci-dessus réalisé par Les Entreprises du Médicament (LEEM) en 2021, toutes les classes de médicaments semblent impactées par des phénomènes de pénuries mais à des fréquences différentes. Selon l'ANSM, en 2023, les trois classes thérapeutiques les plus concernées par ces phénomènes de ruptures étaient les thérapies du système cardiovasculaire (28 %), du système nerveux (21 %) et les anti-infectieux (14 %), massivement prescrites en France. De plus, cette analyse de la fréquence de ruptures en fonction de la classe pharmaceutique nous montre également que la fréquence des pénuries de médicaments n'est pas proportionnelle aux parts de marchés. L'exemple des pénuries d'antinéoplasiques et des agents immunomodulateurs illustre ce phénomène : ces médicaments qui ne représentent que 0,8 % de part de marché occupaient ainsi la cinquième position du nombre de déclarations de ruptures auprès de l'ANSM en 2022 (soit 7 % du nombre de déclarations de pénuries sur l'année 2022). [6]

Selon le Les Entreprises du médicament (LEEM), l'hôpital semble être « le plus fortement touché par les conséquences de ces ruptures, du fait notamment de l'usage plus fréquent des formes injectables, mais aussi du fonctionnement actuel des appels d'offres hospitaliers ». Le plus souvent un seul fournisseur est retenu pour un marché donné, compliquant la possibilité de dépannage par un autre

laboratoire en cas de rupture. En effet, lorsqu'un deuxième fournisseur est désigné, le laboratoire aura le plus souvent un rôle de « laboratoire de secours », sans aucune visibilité sur le volume de médicaments qui pourrait lui être commandé et donc renforçant le risque de ruptures à l'hôpital. Les officines ne sont néanmoins pas épargnées par ces phénomènes de ruptures, même si cet impact est plus faible qu'à l'hôpital. [6]

Ce phénomène mondial est la conséquence d'un ensemble de facteurs intervenants tout au long du circuit du médicament, pouvant expliquer la grande complexité des ruptures et les difficultés des acteurs du médicament dans la lutte contre les pénuries.

2. Le circuit du médicament

Le circuit du médicament est un assemblage très complexe impliquant de multiples acteurs et présentant la particularité en France d'être soumis au monopole pharmaceutique. En effet, selon l'article L4211-1 du Code de la Santé Publique (CSP), « la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine », « la vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments » est réservée uniquement aux pharmaciens, ayant obtenu leur thèse et inscrits à l'Ordre des Pharmaciens. Ce monopole pharmaceutique tout au long du circuit du médicament en France est une garantie que l'intérêt des patients primera sur les intérêts financiers de l'industrie du médicament. [7]

Les pharmaciens ont donc l'obligation légale, en France, d'être présents durant l'intégralité du circuit du médicament. Le Code de la Santé publique prévoit également au sein de son article R5124-2, que les activités de fabrication, d'importation et d'exportation ainsi que de distribution des produits pharmaceutiques sur le territoire français soient gérés par des « établissements pharmaceutiques ». L'établissement pharmaceutique doit posséder une autorisation d'ouverture, fournie par l'ANSM après évaluation et validation d'un dossier de demande d'ouverture au sein duquel le demandeur démontre sa capacité à fournir des médicaments dans le respect des Bonnes Pratiques en vigueur et en conformité avec les lois françaises. [8]

Les établissements pharmaceutiques ont, comme il est spécifié dans l'article R5124-16 du Code de la Santé Publique, l'obligation de présenter un Pharmacien Responsable (PR), partageant avec le directeur de l'établissement, les responsabilités civile et pénale des activités de l'entreprise. Le pharmacien responsable est, comme stipulé dans le CSP, le point de contact privilégié pour les autorités de santé, en cas notamment d'inspections ou de questions en lien avec les activités et les produits de la

structure. Outre cette fonction d'interlocuteur pour les autorités de santé, le Pharmacien Responsable doit « garantir le maintien de la conformité des établissements aux référentiels réglementaires ». [9]
Le circuit du médicament comporte de ce fait plusieurs phases essentielles à la mise à disposition d'un médicament sur le marché pharmaceutique :

2.1 L'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Afin d'être commercialisé, un produit pharmaceutique doit obtenir la validation des autorités de santé au travers d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), accordée aux entreprises pour une spécialité donnée. Cette AMM est accordée à la suite du dépôt et à la validation d'un dossier d'AMM fourni par l'établissement pharmaceutique, démontrant un certain nombre de critères de qualité, d'efficacité, ainsi qu'une balance bénéfice risque favorable, documentés au cours des phases de développement, ainsi que lors des phases d'essais cliniques et précliniques. [10]

Ce dossier d'AMM inclura en plus de ces données, des informations sur les procédés de fabrication, de contrôle ainsi que de distribution de la spécialité, qui une fois validées par les autorités de santé devront être respectées de manière stricte. [10]

2.2 La production pharmaceutique

La production pharmaceutique est sous la responsabilité des fabricants, des organismes « se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 et au 4° de l'article L. 5121- 1. ». Ces fabricants auront ainsi la responsabilité de :

- L'achat et de la gestion des matières premières : principes actifs, excipients, articles de conditionnements, ... Ces matières premières peuvent être produites par l'entreprise pharmaceutique ou être achetées auprès d'un autre fabricant ou d'un fournisseur extérieur.
- La fabrication et du conditionnement du produit. Les entreprises pharmaceutiques pourront ainsi réaliser des productions totales ou partielles du médicament ainsi que des opérations de conditionnement partiel ou total. Ces étapes, tout comme la production des principes actifs peuvent être réalisées par des sous-traitants si l'AMM le permet. [7]
- Contrôle des produits pharmaceutiques, afin de vérifier leur respect aux attentes issues de leur AMM et permettant d'autoriser la libération des lots ainsi que le stockage tout en respectant les bonnes pratiques de fabrication. [8]

2.3 La distribution des spécialités pharmaceutiques

La distribution des produits pharmaceutiques est une étape clé du circuit du médicament, gérée le plus souvent par des grossistes répartiteurs. Ces structures sont également des établissements pharmaceutiques, nécessitant une autorisation d'ouverture ainsi que la présence d'un pharmacien responsable pour pouvoir exercer leur activité, et soumises aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG). Les grossistes répartiteurs, seront également régulièrement inspectés par l'Agence Nationale de la Sécurité du médicament afin de valider leur aptitude à acheminer les produits de santé jusqu'aux officines et Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pour permettre leur délivrance aux patients, ainsi que leur respect des BPDG et de la réglementation en vigueur. [11]



Figure 3 : le circuit du médicament [12]

La complexité du circuit du médicament, intrinsèquement liée à la nature particulière de ce produit de consommation ainsi qu'au grand nombre d'acteurs impliqués, est source de tensions et de vulnérabilité. Sur ce constat, le LEEM a initié en 2019 une étude des différents points de risques du circuit du médicament, notamment grâce à une analyse des déclarations de tensions ou de ruptures de médicaments réalisées par les entreprises pharmaceutiques à l'ANSM. Cette analyse a pour but de mieux identifier les points de tension présents tout au long du circuit du médicament, ainsi que de permettre une réflexion poussée sur les mesures à entreprendre afin de prévenir de futures pénuries de médicaments. Il apparaît donc, grâce à cette étude, que les pénuries de médicaments sont :

- 15% du temps liées à un manque de matières premières et/ou d'articles de conditionnement,
- 15% du temps liées à des défauts des outils de production (retards de fabrication, pannes d'équipement),

- 10% du temps liées à des non-conformités lors de l'analyse des médicaments,
 - 25% du temps liées à d'autres problèmes tels que la modification de l'AMM, l'arrêts de commercialisation, des problèmes logistiques (transport, stockage...), des mécanismes d'appels d'offre hospitaliers,
 - 35% du temps liées à des fluctuations du marché (15% de capacité de production insuffisante pour supporter la demande et 20% lié à une augmentation non prévue des volumes de vente).
- [12]



Figure 4: les éléments de vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament [13]

3. Les risques liés aux ruptures de médicaments

3.1 Impact des ruptures de médicaments chez le patient

En 2023, près de 37% des Français se disaient impactés par les pénuries de médicaments. Cet impact s'accroît d'année en année, en effet, en 2022, seuls 29% des Français se disaient touchés par ce phénomène. [13] Une enquête BVA de France Assos Santé, publiée en 2018 montre ainsi que près de 5% des répondants (sur une population interrogée de 995 personnes) se sont vu refuser un médicament ou un vaccin du fait de situation de pénurie. Le taux de refus atteint 31 % pour les personnes présentant une affection de longue durée (ALD). Cette étude montre par ailleurs que 45 % des personnes confrontées à ces pénuries ont été contraintes de modifier, de reporter voire dans certains cas de renoncer à leur traitement faute de disponibilité des traitements. [14]

Outre les problèmes rencontrés sur les médicaments, les patients subissent également les répercussions de pénuries de plus en plus fréquentes sur les dispositifs médicaux et sur les actes de dépistage de maladies sexuellement transmissibles comme le décrit l'Observatoire de la transparence dans les politiques du médicament lors de la commission d'enquête du Sénat du 15 mai 2023. [15]

Ces pénuries induisent un réel impact sur les patients, aussi bien sur le plan psychique que physique. En effet, l'étude de France Assos de 2018, démontre que 21 % des personnes interrogées ont déjà éprouvé de l'anxiété en raison de pénuries de médicaments, allant jusqu'à 41 % chez les répondants en ALD. Ces conséquences sont également d'ordre physique, avec une augmentation des symptômes rapportée dans 14 % des cas.[14] Ces ruptures de médicaments sont également un facteur important de perte de chance chez les patients, notamment dans le cadre de la prise en charge des cancers. En effet, en 2021 le LEEM révèle que les ruptures de médicament concernent à 18% des traitements anticancéreux et immunomodulateurs.[6] De plus, la Ligue contre le cancer, évoque le fait qu'en 2022, 27 molécules sur les 200 utilisées dans la prise en charge du cancer, étaient impactées par des problèmes d'approvisionnement, avec pas moins de 50% de ces molécules en situation de rupture. [16]

Par ailleurs, comme l'explique l'Institut national du cancer en 2017 (INCA) ces pénuries impliquent un risque de perte de chance pour les malades et des décès prématurés, et notamment une augmentation du nombre de récurrences, notamment du fait de traitements de substitution moins efficaces que les spécialités indisponibles. À titre d'exemple, l'arrêt de production du BCG, utilisé dans le traitement du cancer de la vessie, a été corrélé à une hausse du nombre de récurrences de ce cancer, et à un plus grand nombre d'ablations totales de la vessie. [16]

3.2 Impact des ruptures de médicaments sur le système de santé

Ces ruptures de médicament ont également un réel impact sur le système de santé en France. Les hôpitaux français voient depuis plusieurs années les difficultés en lien avec les ruptures de médicament augmenter de manière très importante. Du fait de la nature des médicaments utilisés, des classes pharmacologiques mais aussi des circuits d'approvisionnement bien spécifiques, l'hôpital se trouve être le lieu le plus touché par les conséquences de ces ruptures.

Ces pénuries de médicament imposent ainsi aux professionnels de santé de trouver des alternatives thérapeutiques à certains médicaments, alternatives plus ou moins bien supportées par les patients. Cette recherche d'alternatives implique une modification du rôle du pharmacien notamment à l'officine. En effet, selon l'Ordre des Pharmaciens, ce ne sont pas moins de 9h30 heures en moyenne qui sont consacrées chaque semaine par les pharmaciens, pour la gestion des ruptures de médicaments en officine,

ainsi que pour la recherche d'alternatives thérapeutiques. Cette forte implication des pharmaciens dans la gestion des ruptures ainsi que dans la recherche d'alternatives pharmaceutiques se fait également ressentir chez les grossistes-répartiteurs ainsi qu'au sein des Pharmacies à Usage Intérieur à l'hôpital. Ces nouvelles tâches imposées aux pharmaciens sont révélatrices de l'importance des pénuries auprès de chaque acteur du circuit du médicament. [13]

Cette nette augmentation des ruptures de médicaments ces dernières années force également les entreprises pharmaceutiques à déployer de nouveaux outils afin de continuer à approvisionner le marché national. Ainsi, les demandes d'importation de produits ont explosé ces dernières années, avec une importation majoritairement de produits pharmaceutiques européens mais aussi de présentations extra-européennes, notamment dans le cas des Médicaments d'Intérêts Thérapeutiques Majeurs (MITM), afin de pallier aux manques de traitements.

II. Les causes des ruptures de médicaments

1. Les différents types d'indisponibilités du médicament

1.1 Tension d'approvisionnement

Lorsque les stocks de médicaments sont insuffisants pour assurer une réponse optimale à la demande de produits de santé nous parlons de tension d'approvisionnement. Les causes de ces tensions d'approvisionnement peuvent être multiples : capacité de production insuffisante, difficultés lors de la production ou lors des tests de contrôle qualité, défauts qualités, ... Nous ne sommes dans ce cas pas en rupture de médicament à proprement parler, mais ces tensions peuvent impacter les marchés en rendant plus difficile l'obtention des traitements pour les patients.

1.2 Rupture de stock

La rupture de stock se définit selon l'article R. 5124-49-1 du Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016, comme « l'impossibilité pour un fabricant ou l'exploitant de fabriquer ou d'exploiter un médicament ». Cette rupture est donc imputable à l'incapacité du laboratoire produisant et exploitant le médicament à approvisionner le marché. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine des ruptures de stock tels que des problèmes rencontrés lors de l'approvisionnement en matière première, une augmentation anormale des ventes, ou une mauvaise gestion des stocks par le laboratoire. [15]

Il est obligatoire pour le titulaire de l'AMM, dans le cadre d'une rupture de stock, d'informer l'ANSM de la rupture de médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), ainsi que de posséder dans ce cas de centres d'appels d'urgence réservé aux professionnels de santé et aux patients, afin d'informer notamment les pharmaciens hospitaliers ou d'officine de la marche à suivre.

1.3 Rupture de la chaîne de distribution

Une rupture de la chaîne de distribution des médicaments se définit comme la situation au cours de laquelle les sites de distribution des médicaments sont en incapacité de pouvoir fournir aux patients leurs traitements et de répondre à la demande. Dans ce cas, les stocks provisoires présents dans les grands sites de distribution sont en incapacité de pouvoir honorer les commandes. Il y a ainsi une possibilité de rupture virtuelle car les entreprises pharmaceutiques ne possèdent pas dans leurs locaux, sauf certaines exceptions, de stocks de médicaments.

Dans certains cas des ruptures géographiquement peuvent survenir, comme c'est souvent le cas dans les départements ultra-marins. Ces dernières sont la conséquence d'une rupture uniquement chez un distributeur approvisionnant par exemple un département d'outre-mer, dans ce cas, bien que d'autres distributeurs à l'échelle nationale présentent des stocks de la spécialité, une zone géographique pourra se trouver en rupture.

1.4 Rupture d'approvisionnement

La rupture d'approvisionnement se définit, selon l'article Art. R. 5124-49-1 du Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016, comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur, de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution en gros de médicaments ». Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient. [16]

La notion de rupture d'approvisionnement est l'une des bases de la réglementation française autour des pénuries de médicament, permettant d'englober la double notion de rupture de stock et de rupture de la chaîne de distribution.

2. Un marché du médicament en plein changement

2.1 L'augmentation de la demande mondiale

La croissance très importante de la population mondiale et donc de la demande en produits de santé est l'un des facteurs pouvant expliquer l'augmentation du nombre de rupture de médicaments. En effet, la consommation de médicaments a augmenté de près de 36% entre 2012 et 2021 selon une étude menée par IQVIA. En parallèle, sur la même période, la population mondiale est quant à elle passée de 7,41 milliards d'individus en 2012 à 7,88 milliards d'individus en 2021. Selon les Nations-Unies, de 2020 à 2030, la population mondiale augmentera de près de 755 millions de personnes, soit environ le nombre actuel de la population européenne, et l'Asie représentera à elle seule 43 % de cette hausse. [19]

Outre ce phénomène de croissance démographique, nous assistons depuis des années à un vieillissement de la population mondiale, notamment européenne ou chinoise. Selon les Nations Unies, d'ici à 2030, une personne sur six dans le monde aura 60 ans ou plus, cette classe d'âge passant de 1 milliard de personnes en 2020 à 1,4 milliard en 2030. Par ailleurs, en 2050, la population de personnes âgées de 60 ans et plus dans le monde aura doublé pour atteindre 2,1 milliards de personnes. Le nombre des personnes âgées de 80 ans et plus devrait, pour sa part, tripler entre 2020 et 2050 pour atteindre 426 millions. [20]

Le vieillissement de la population, additionné à l'expansion démographique, sont deux facteurs majeurs pouvant expliquer l'augmentation de la consommation mondiale de médicaments, notamment du fait de l'augmentation avec l'âge de la probabilité de développer des maladies chroniques. En effet, la consommation médicamenteuse augmente fortement avec l'âge : en France, 12,6 % des personnes âgées de moins de 16 ans déclarent avoir consommé des médicaments prescrits au cours des dernières 24 heures, contre 81,7 % pour les personnes âgées de 65 ans ou plus. [21]

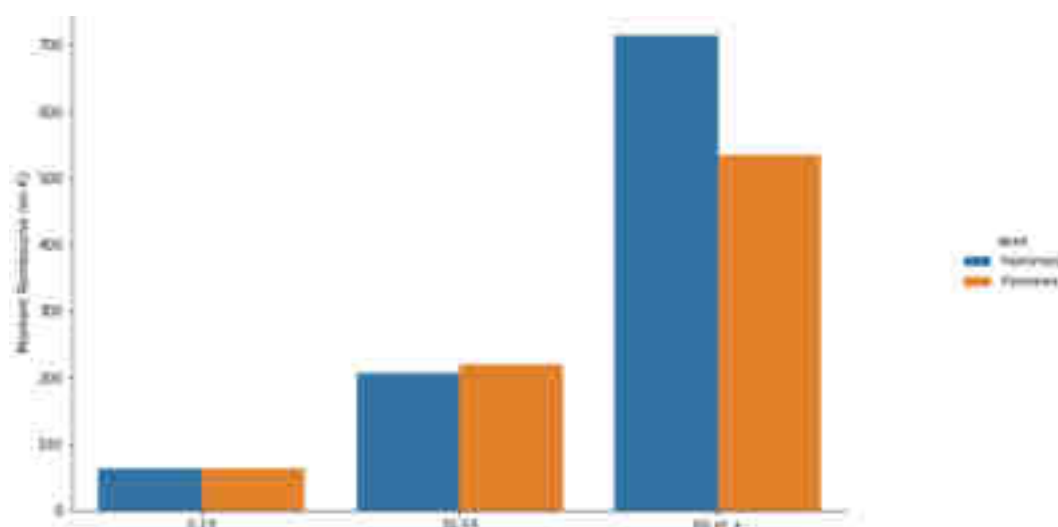


Figure 5 : montant remboursé par habitant, sexe et âge en 2020 [23]

2.2 Le développement des systèmes de santé des pays émergents

Outre cette augmentation mondiale de la population ainsi que le vieillissement de la population recensée dans de nombreux pays, notamment européens ; l'augmentation du nombre de ruptures de médicaments peut également s'expliquer par une amélioration des systèmes de soin dans de nombreux pays en développement tels que l'Inde ou la Chine, ces deux pays réunissant près de 3 milliards d'individus sur les 8 milliards recensés en 2024.

Ce développement du système de soin est particulièrement visible en Inde par la nouvelle politique gouvernementale « Ayushman Bharat », lancée en septembre 2018 et considérée par les autorités de santé indiennes comme le plus grand système de santé publique financé au monde. Cette politique vise à développer, grâce à un soutien appuyé de l'Etat Indien, le réseau d'infrastructures médicales, mais aussi à fournir un accès gratuit à une couverture d'assurance maladie aux personnes à faible revenu du pays. [22]

Par ce programme sanitaire, l'état indien souhaite mettre à disposition des services de soins dits « primaires » en facilitant l'accès aux personnes les plus précaires à un médecin de famille, mais également en cas de besoin de soins supplémentaires, des soins « secondaires » gratuits pour ceux ayant besoin d'un traitement spécialisé. Enfin, ce programme de santé souhaite mettre à disposition des soins « tertiaires » pour les patients nécessitant une hospitalisation. Ce programme permettrait d'offrir des soins, mais également des médicaments et des dispositifs médicaux à près de 500 millions de personnes, ouvrant ainsi la porte à un immense marché du médicament en Asie. [23]

Cette croissance démographique, couplée à un vieillissement de la population et au développement très rapide des systèmes de santé en Asie, comme expliqué avec l'exemple de l'Inde et de sa politique sanitaire Ayushman Bharat, permettent d'expliquer la croissance de la consommation médicamenteuse recensée depuis des années à l'échelle mondiale, notamment en Asie du Sud, et sont donc autant de facteurs mettant en lumière les nouveaux défis imposés à l'industrie pharmaceutique.

3. Une chaîne de production de plus en plus fragile

3.1 La délocalisation de la production pharmaceutique

Depuis plusieurs années, les industries pharmaceutiques font face au constat d'une fragilisation de la chaîne de production et d'approvisionnement des médicaments. Cette situation est particulièrement visible en Europe, qui a vu sa capacité de production pharmaceutique diminuer de manière continue depuis les années 1990. Actuellement, la France n'est que le 5^{ème} pays producteur de médicament en Europe, derrière la Suisse, l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni, alors qu'elle était leader de 1995 à 2008, et troisième en 2018. Ainsi, sur les 508 médicaments autorisés en Europe entre 2017 et 2022, seuls 48 sont fabriqués en France. En comparaison, les voisins européens de la France permettent la production de 122 médicaments en Allemagne, 97 en Irlande, 74 aux Pays-Bas et 53 en Espagne. [24]



Figure 6 : la production pharmaceutique en Europe, les 10 principaux pays producteurs en 2020 [26]

Cette désindustrialisation observée en France depuis les années 1990 peut s'expliquer par une délocalisation massive de la production pharmaceutique, notamment au profit de pays asiatiques tels que l'Inde ou la Chine, leaders actuels en termes de volume de produits pharmaceutiques fabriqués et exportés chaque année. En effet, la mondialisation a eu un impact majeur sur l'organisation de la chaîne de production et d'approvisionnement, notamment au niveau de la fabrication de matières premières des industries pharmaceutiques.

Cette réorganisation s'est ainsi appuyée majoritairement sur le développement des industries pharmaceutiques asiatiques, permis par l'augmentation du recours des grands groupes pharmaceutiques

à une production extra-européenne de médicaments, beaucoup moins onéreuse qu'en Europe. L'Assemblée nationale et la Direction générale des Entreprises (DGE) établissent ainsi le constat « qu'environ 80% des principes actifs de médicaments passés dans le public sont produits en Inde et en Chine ».

La délocalisation massive de la production pharmaceutique destinée à l'Europe a eu pour conséquence de provoquer une refonte très importante du circuit du médicament se basant principalement sur une production européenne. Cette grande refonte a nécessité d'incorporer au sein du circuit classique du médicament la distance géographique qui s'est alors considérablement élargie : un produit venant de Chine met en effet entre 33 et 40 jours en moyenne pour être acheminé en Europe par porte-conteneur en groupage maritime, contre une dizaine de jours par transport routier en Europe. En outre, la délocalisation de la production pharmaceutique a également nécessité la prise en compte des différences existantes entre l'Europe et l'Asie en termes de législation des produits de santé. [25]

En effet, afin de pouvoir autoriser la mise sur le marché européen de produits pharmaceutiques, ces derniers doivent répondre à un ensemble de normes qualités décrites au sein des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Selon les BPF, tous les produits fabriqués en dehors de l'Union Européenne ou dans des États sans reconnaissance mutuelle (comme c'est le cas pour la Chine notamment), doivent faire l'objet de tests de contrôle qualité (Eu-retest) effectués par un laboratoire certifié GMP, situé au sein de l'UE, lors de leur importation sur le marché européen et avant leur mise sur le marché. Ces tests, combinés aux évaluations appropriées de la documentation et des systèmes de qualité associés du fabricant, réalisées par une personne qualifiée européenne (QP), permettent aux produits d'être commercialisés et distribués sur le marché de l'UE. [26]

La réalisation de ces tests est donc une étape supplémentaire indispensable avant la mise à disposition de produits pharmaceutiques aux patients européens. Ces re-tests pouvant être longs, sont des obligations réglementaires et qualité, pouvant retarder la mise à disposition des médicaments aux patients ou pouvant occasionner des ruptures.

3.2 La complexification de la production pharmaceutique

Depuis les années 2000, l'industrie pharmaceutique évolue de plus en plus vers le développement de nouvelles thérapies, notamment biologiques, plus complexes à produire que les thérapies chimiques représentant jusqu'alors l'essentiel des traitements disponibles sur le marché pharmaceutique mondial. Comme expliqué précédemment, la production pharmaceutique englobe l'ensemble des opérations de production de la substance active, à la production d'un produit fini ainsi que son conditionnement et son

contrôle. Depuis quelques années, nous observons un essor très important des médicaments dits biotechnologiques au détriment des médicaments chimiques. En effet, les nouveaux médicaments biotechnologiques représentent en 2022 40% des nouveaux médicaments mis sur le marché alors que le premier médicament biotechnologique produit a obtenu en 2006 pour la première fois une AMM en Europe. [27]

Cet essor des médicaments biotechnologiques est l'un des facteurs expliquant le phénomène de complexification de la production pharmaceutique. En effet, la production chimique, par exemple d'une forme sèche, ne comporte en moyenne que 6 étapes de fabrication contre 9 étapes dans le cadre de la production de protéines recombinantes ou d'anticorps monoclonaux. [28] En outre, les produits biotechnologiques étant par nature plus fragiles que les produits chimiques, le conditionnement ainsi que le stockage et l'administration des médicaments aux patients sont rendus plus complexes. Les étapes de fabrication ainsi que de conditionnement du médicament, étapes clés de la fabrication, nécessitent dans le cadre d'une production biotechnologique une sécurité bien plus importante que pour les produits chimiques, nécessitant par exemple le travail dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC). Ces nouvelles contraintes, permettant de protéger le produit de contaminations en tout genre, notamment microbiologiques ou virales, du fait du nombre élevé de manipulations du produit ainsi que de sa fragilité, font de la production biotechnologique une production plus complexe et plus « à risque » que la production chimique. Ces étapes nécessitent ainsi une maîtrise fine des processus ainsi qu'une formation solide du personnel intervenant au cours de ces étapes afin de permettre la mise sur le marché de produits répondant aux exigences de leur AMM ainsi que des exigences issues des réglementations en vigueur. [27]

Par ailleurs, cet essor des nouvelles thérapies implique également des attentes qualités de plus en plus importantes pour les laboratoires pharmaceutiques de la part des grandes instances de santé, ainsi que des organismes qualité internationaux tels que l'International Council of Harmonization (ICH) par exemple. Nous pouvons par exemple citer la mise à jour de l'Annexe 1 des BPF, publiée le 8 juin 2023 sur le site de l'ANSM et entrée en vigueur le 14 juillet 2024. Cette mise à jour instaure les nouvelles règles de fabrication des médicaments stériles, imposant aux laboratoires pharmaceutiques une mise aux normes qualité afin de pouvoir continuer la production et la commercialisation de leurs produits. Ces nouvelles attentes qualité, plus élevées dans le cadre de la production biotechnologique, sont la conséquence de la nature fragile des thérapies biotechnologiques ainsi que de leur capacité à être plus facilement altérables que les thérapies chimiques. [29]

3.3 Les difficultés du circuit de distribution

Outre les difficultés rencontrées lors de la fabrication des produits pharmaceutiques les entreprises font également face à des difficultés lors du circuit de distribution du médicament, pouvant dans certaines situations aboutir à des ruptures d’approvisionnements. Dans ce cas, ces ruptures sont le fait de difficultés rencontrées par le transporteur ainsi que par le dépositaire local, en charge des flux logistiques des médicaments à l’échelle nationale, qui ne peuvent livrer à temps les officines, les grossistes ou les Pharmacies à Usage intérieur (PUI) ayant commandé les produits. [30]

Afin de pouvoir assurer le stockage et la livraison des médicaments aux pharmaciens hospitaliers ou officinaux, les exploitants ont recours à des dépositaires locaux. Ces dépositaires sont des entreprises tierces spécialisés dans la livraison et dans la gestion des stocks des médicaments et des produits de santé pour les laboratoires faisant appel à leurs services. Les dépositaires peuvent assurer la livraison aux officines ou aux PUI pour les produits dits « en vente directe » ainsi que la livraison aux grossistes répartiteurs pour les autres produits. Les dépositaires, à la différence des grossistes-répartiteurs ne s’occupent pas de l’achat et de la vente des spécialités médicamenteuses et ne possèdent pas de stocks leur étant propres. Néanmoins, grossiste et dépositaires sont soumis à des validations préalables par l’ANSM, et devront répondre à un certain carnet des charge qualité, et seront audités de manière régulière par l’Agence. [30]

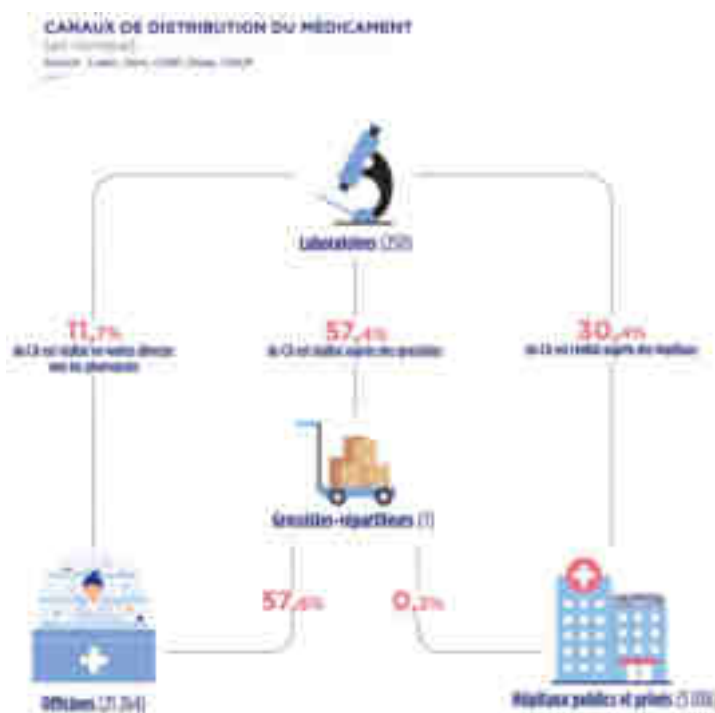


Figure 7 : Les différents canaux de distribution du médicament (en nombre et pourcentage) [32]

En France, le réseau des grossistes répartiteur permet d'approvisionner près de 22 000 officines (en effet, 80% des médicaments des officines sont achetés auprès d'un grossiste-répartiteur). Contrairement aux pharmacies, les hôpitaux publics et privés en France achètent directement environ 95 % de leurs produits de santé auprès des titulaires d'AMM ou des entreprises exploitant les médicaments, sans passer par les grossistes répartiteurs. Bien que ces achats suivent une procédure d'appel d'offre conforme au code des marchés publics, ils peuvent présenter des difficultés. [31]

A la suite du programme Performance Hospitalière pour des Achats Responsables (PHARE) mis en œuvre par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du ministère de la Santé en 2011, afin de réorganiser le système d'achat des produits de santé à l'hôpital, il apparaît qu'en contrepartie d'une réduction importante des coûts, le marché hospitalier devient grandement dépendant d'un seul fournisseur. Ce programme prévoit la possibilité pour les groupements hospitaliers de désigner un fournisseur secondaire, ou fournisseur de réserve. Ce fournisseur devra alors travailler sans aucune visibilité sur le volume de médicaments qui pourrait lui être commandé, pouvant le rendre dans l'incapacité de fournir une quantité importante de médicaments dans les délais impartis en cas de rupture du concurrent. [32]

Ainsi, en cas de défaillance de ce fournisseur, que ce soit dans son circuit d'approvisionnement ou de distribution, l'ensemble du groupement hospitalier dépendant sera impacté par la défaillance, pouvant donc causer des ruptures de médicaments pour un grand nombre de patients.

4. Les causes économiques des ruptures

4.1 L'essor des thérapies innovantes

Depuis quelques années, les laboratoires pharmaceutiques axent leur stratégie de recherche et de développement de biosimilaires. Ces médicaments, plus complexes que les médicaments chimiques, sont également beaucoup plus rentables pour les industriels.

En effet, contrairement aux médicaments matures, les médicaments innovants qui font leur entrée sur le marché bénéficient souvent d'une période de monopole, devenant l'unique choix de traitement possible pour les patients. Cependant, lors des négociations de prix avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), il existe un déséquilibre entre les pouvoirs publics et les exploitants pharmaceutiques. Ce déséquilibre aboutit parfois à une hausse des prix des thérapies innovantes au détriment des médicaments matures. Depuis quelques années, il est courant que les laboratoires retirent leur dossier lorsqu'ils ne parviennent pas à un accord avec le CEPS, de peur d'une décision unilatérale

économiquement moins intéressante pour les groupes pharmaceutiques. Ainsi, près de 19% des négociations de prix n’aboutissent pas en France, ne permettant donc pas la commercialisation des médicaments en France et étant synonyme de perte de chance pour des patients. [33]

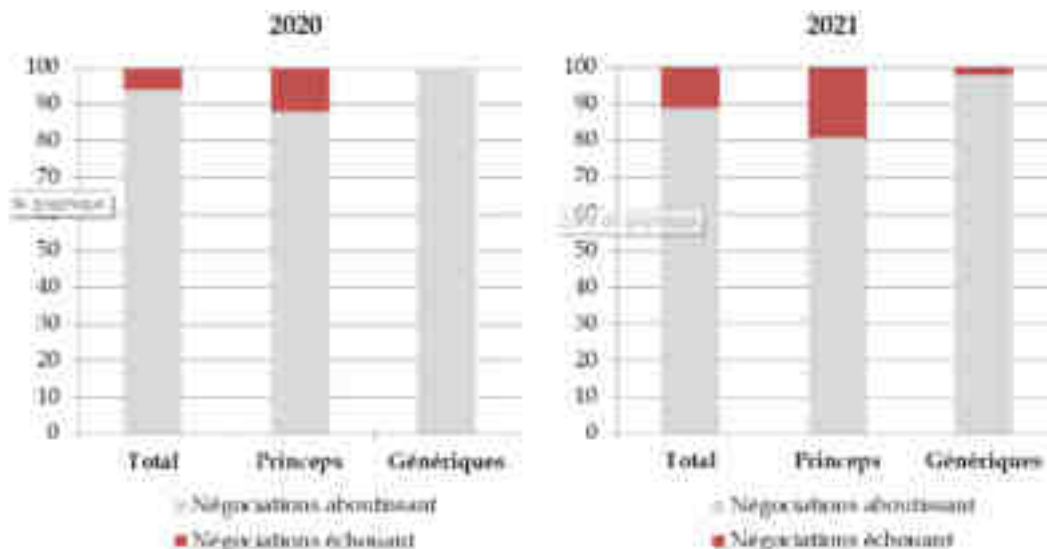


Figure 8 : Taux d'échec dans les négociations CEPS/laboratoire en 2020 et 2021 [32]

Selon la Direction générale de la santé, deux cas de figure récents ont été enregistrés au cours desquels des industriels ont stoppé les négociations autour du remboursement de leurs produits car trop peu intéressants d’un point de vue économique et préférant donc ne pas commercialiser le produit sur le marché français :

- Un médicament de dernier recours du traitement du VIH, « les négociations n'ayant pas abouti malgré un effort particulier du CEPS de proposer [au médicament] le prix net de son concurrent » pourtant de niveau Amélioration du service médical rendu (ASMR) supérieur.
- Un médicament indiqué pour le traitement des jeunes patients (12-35 ans) atteints d’alpha-thalassémie dépendante aux transfusions, maladie rare due à une anomalie génétique de l’hémoglobine. Dans cette situation, l’exploitant a retiré sa demande d’accès au marché européen « du fait de l’échec des négociations en Allemagne, notamment liée à la sollicitation de la part du laboratoire d’un prix facial très élevé de l’ordre de 1,9 million d’euros ». [30]

4.2 L'abandon des médicaments matures

Selon le rapport du Sénat de 2022 consacré aux ruptures de médicaments, chaque année au moins 60 à 70% des ruptures concernent des médicaments dits « matures » (ayant une AMM depuis au moins 10ans). Cette situation s'explique par la priorisation de la production de ces nouvelles thérapies, au détriment des médicaments plus anciens donc moins rentables. Cette situation peut notamment s'expliquer par la régulation de la dépense du médicament, encadrée par l'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) et de la fixation des prix par le CEPS, qui fait le choix de financer les médicaments innovants, très onéreux, par des baisses de prix des produits matures. Cette diminution des prix des produits matures occasionne ainsi une baisse de l'intérêt porté aux laboratoires sur leurs produits matures moins rentables même si bien implantés sur le marché. [30]

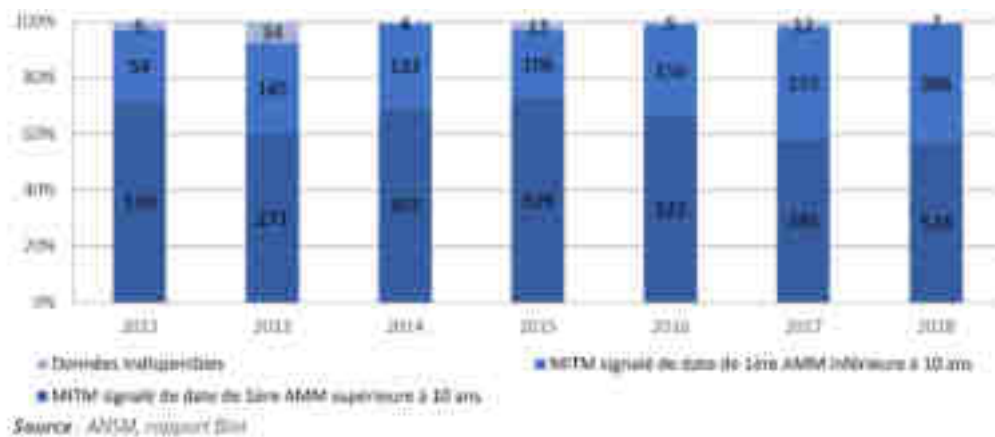


Figure 9 : répartition des déclarations de ruptures selon l'ancienneté de la spécialité [32]

Cette tendance se vérifie tout particulièrement lors de l'apparition de médicaments génériques ou biosimilaires. La chute du brevet est un moment de bascule, où le laboratoire peut cesser la commercialisation du princeps mature si sa rentabilité n'est pas assez intéressante au vu des prix abordés par la concurrence. De plus, selon l'Académie Nationale de Pharmacie, 71 % des entreprises pharmaceutiques remettraient en cause la commercialisation de certains de leurs médicaments en France ou l'ont déjà arrêtée. [30]

Nous pouvons par exemple citer le cas du retrait d'un médicament à base de métronidazole (antibiotique et antiparasitaire utilisé dans le traitement de certaines maladies de l'intestin et de l'appareil génital) en mars 2021. Ce retrait s'est opéré du fait d'une perte d'intérêt du laboratoire pour le produit du fait de sa rentabilité diminuée par l'essor des génériques et nécessitant une mise aux normes réglementaire, activité onéreuse à réaliser pour le laboratoire. L'ANSM, à la suite de la décision d'arrêt de commercialisation de ce médicament, a enregistré une déclaration de rupture de stock en janvier 2023, ainsi qu'une déclaration de tension d'approvisionnement en avril 2023 pour d'autres produits à base de

métronidazole, conséquences directes du retrait du marché du premier produit car induisant un report des prescriptions sur les spécialités disponibles en France. [30]

En outre, comme l'explique l'ANSM en réponse à la commission d'enquête menée par le Sénat en juillet 2023, une partie des ruptures est imputable à un manque d'investissement des industriels dans leurs outils et leurs processus de production : « Le caractère ancien du médicament et sa rentabilité peuvent expliquer une partie des pénuries, notamment parce que les procédés de fabrication ne sont pas maintenus à l'état de l'art ou que les investissements financiers, pour se conformer aux bonnes pratiques de fabrication (traitement d'eau, traitement d'air, agencement des locaux), ne sont pas réalisés ». Cette situation peut entraîner l'émission de "non-compliance statement" (équivalent des suspensions d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique en France) lors d'une inspection par les autorités compétentes européenne. Cette décision de l'UE peut alors entraîner un arrêt transitoire ou définitif des productions et être à l'origine de pénuries. De plus, l'ANSM précise que « des systèmes vieillissants de production peuvent également entraîner des problèmes qualité sur les lots de ces produits entraînant des rappels de lots plus ou moins étendus, qui créent une pénurie brutale ». [30]

En effet, la mise aux normes des procédés et des équipements de production de médicaments anciens et peu rentables pour les industriels peut s'avérer très dissuasif pour ces derniers, qui vont alors préférer investir dans des thérapies innovantes beaucoup plus rentables, au détriment de vieilles molécules beaucoup moins rentables et nécessitant un certain nombre d'actions afin de continuer à en exploiter leur AMM.

4.3 L'import-export parallèle

Comme illustré précédemment, le prix du médicament varie selon les pays et notamment au sein des pays membres de l'Union Européenne. En effet, le prix des médicaments étant fixé à la suite de concertations avec les autorités de santé de chaque pays, de grands écarts de prix peuvent survenir selon les marchés. En France, réputé grand marché pour les entreprises pharmaceutiques, les prix sont négociés sur la base du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et tendent à être négociés plus bas que pour un grand nombre d'autres pays européens. Ainsi, les prix peuvent présenter des différences de près de 20% entre les pays pour un même produit, incitant certaines entreprises spécialisées à instaurer des systèmes dits d'import-export parallèle. [34]

Ce phénomène se définit comme le fait, pour un opérateur économique, étranger au circuit de distribution officiel du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), d'acquérir dans un Etat membre de l'espace économique européen commun, une spécialité ayant une AMM délivrée par les

autorités sanitaires de cet Etat, en vue de sa revente dans un second pays où son prix de vente sera plus élevé. En France, une autorisation préalable délivrée par l'ANSM, après évaluation d'un dossier spécialisé, sera nécessaire afin de pouvoir réaliser ce type d'opérations économiques. [35]



Figure 10 : flux d'importation parallèle [36]

L'importation parallèle est inscrite au sein de l'article 28 du traité de Rome de la Commission Européenne relatif à la libre circulation des marchandises et à l'interdiction de mise en place de mesures de protectionnisme. Ce phénomène étant géré par des entreprises tierces au laboratoire exploitant le médicament, pose un problème pour les exploitants d'AMM. En effet, les laboratoires ont du fait de ce flux parallèle, plus de difficultés à gérer les stocks réellement alloués au marché national, impliquant une désorganisation de l'approvisionnement ainsi qu'un dépeuplement des stocks de certains pays au détriment d'autres pays. [37]

La France, au vu des prix pratiqués relativement bas en comparaison de nos voisins européens, est un pays majoritairement d'exportation parallèle. Ainsi, des pays tels que l'Allemagne par exemple seraient des marchés beaucoup plus intéressants pour les grossistes-répartiteurs réalisant de l'import-export parallèle. Il est néanmoins difficile de quantifier ce phénomène, car ni l'ANSM ni le CEPS n'ont de visibilité sur les volumes de produits français échangés entre grossistes et acheteurs étrangers. L'ANSM ainsi que le CEPS expliquent que les volumes ne sont pas déclarés par les grossistes comme des ventes aux officines et « qu'en l'absence de données chiffrées à disposition [...] sur les volumes d'exportations parallèles il est difficile de mesurer l'impact réel » de ce phénomène sur l'apparition de pénuries. Néanmoins, l'ANSM confirme que l'import-export parallèle est « un élément perturbateur dans l'évaluation par les laboratoires des besoins du marché français [...] qui n'ont pas de garantie que les quantités allouées aux grossistes-répartiteurs ne seront pas exportées », ce qui exerce une pression à la baisse sur les « quotas » déjà évoqués. [30]

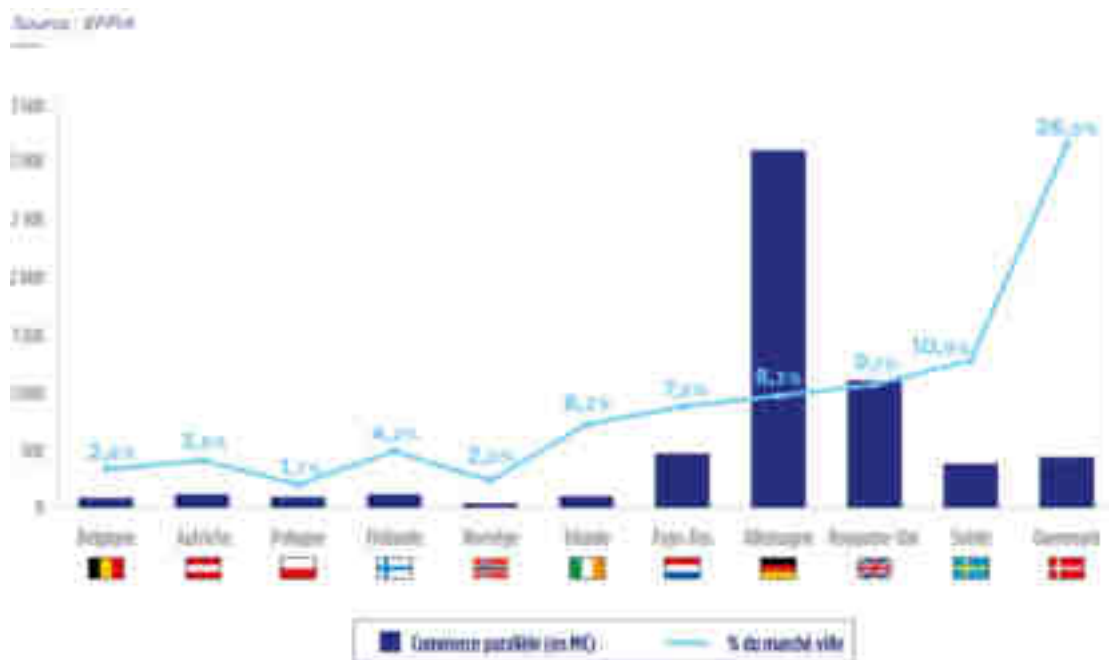


Figure 11 : Importation parallèle dans le marché européen en 2020 (en % du marché visé et en millions d'euros) [32]

5. Un environnement qualité et réglementaire très complexe

5.1 La complexité de l'environnement qualité du médicament

Le médicament, du fait de sa nature est un produit de consommation à part sans autre égal en termes de complexité qualité, notamment grâce à sa nécessité, pour pouvoir être commercialisé, d'obtenir une AMM fournie par les autorités de santé.

Il existe ainsi 4 types de procédures d'obtention d'AMM pour pouvoir être commercialisé en France :

- **Procédure centralisée** : dans ce type de procédure, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) évalue le dossier de demande d'AMM et délivre une AMM valable dans tous les pays de l'Union européenne (comme définis dans le Règlement n°726/2004/CEE). L'obtention d'une AMM par procédure centralisée est une obligation légale pour tous les médicaments dérivés de biotechnologies, les médicaments innovants, les médicaments orphelins ainsi que pour les médicaments contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes. [38]
- **Procédure nationale** : délivrée par l'autorité de santé du pays dans lequel le dépôt est effectué. En France, cette AMM est octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour le marché français. Autrefois, chaque pays enregistrerait les

médicaments de manière indépendante. Pour améliorer la coordination entre pays, ce système national est progressivement remplacé par une procédure centralisée. [39]

- **Procédure de reconnaissance mutuelle** : qui permet, si l'autorisation est déjà accordée dans un des états membres de l'Europe d'accéder plus facilement au marché intérieur d'autres membres de l'Union. En France, cette autorisation est également accordée par l'ANSM. [40]
- **Procédure décentralisée** : elle s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membre. Cette procédure conduit à une autorisation simultanée et commune délivrée par plusieurs Etats membres de l'Union Européenne. En France, cette autorisation est délivrée par l'ANSM. [41]

Le respect des éléments du dossier d'AMM n'est pas la seule règle à respecter tout au long du circuit du médicament. En effet, le CSP impose aux industriels de respecter, en plus des requis liés à leur AMM, les requis liés aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), complexifiant le circuit du médicament en ajoutant de nouvelles obligations qualités, indispensables afin d'assurer la dispensation aux patients de thérapies les plus sûres possibles. Toutes ces réglementations veillent au respect de l'assurance de la qualité des produits. [42]

5.2 La complexité de l'environnement réglementaire du médicament

Outre le dépôt de demande d'AMM, l'environnement réglementaire est très lourd pour les médicaments, notamment dans le cadre du dépôt et de l'approbation par les autorités de santé de variations réglementaires, indispensables afin de permettre l'adaptation de l'AMM aux évolutions réglementaires et scientifiques en lien avec la spécialité. Afin de pouvoir modifier l'AMM d'un produit, les entreprises pharmaceutiques doivent déposer des variations. Ces dernières sont réparties en 3 catégories, encadrées par le règlement CE N°1234/2008 de la Commission Européenne du 24 Novembre 2008, et repris dans la guideline (2010/C 17/01) de la Commission Européenne :

- **Variation mineure de type I**, lorsque la variation n'affecte pas la qualité, la sécurité ou l'efficacité des produits. Ces variations se subdivisent en 2 sous-catégories :
 - **Les variations IA** : lorsque le changement réglementaire est déjà mis en place. Dans ce cas, le laboratoire dispose d'un délai d'un an pour soumettre le dossier de variation auprès des autorités de santé européennes [43]

- **Les variations IB** : lorsque les laboratoires pharmaceutiques informent les autorités avant la mise en place du changement réglementaire. Dans ce cas, l'évaluation du dossier est réalisée sous 30 jours :
 - Une absence de réponse équivaut à une approbation de la variation par les autorités.
 - En cas de questions de la part des autorités, le demandeur doit y répondre dans un délai de 30 jours pour y répondre.[43]

- **Variation majeure de type II** : lorsque la variation semble affecter la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit. Dans ce type de situation, les autorités se réservent un délai de 60 jours pour évaluer le dossier. De plus, une fois la variation approuvée, cette dernière ne pourra être implémentée qu'après 30 jours post-réception de la validation. [43]

Ces variations, par les délais nécessaires à leur validation et à leur mise en place, notamment dans le cadre des variations de type II, peuvent être facteur de ruptures de médicaments. En effet, dans le cas d'une variation touchant un produit commercialisé à l'échelle mondiale, cette modification devra être déposée et validée par les autorités de santé de chaque pays impacté, occasionnant des pertes de temps ainsi que d'argent importante pour les laboratoires pharmaceutiques. Cette situation a été particulièrement mise en lumière par le rapport du Sénat, déposé le 27 septembre 2018, sur la vulnérabilité française et européenne face aux pénuries de médicament, expliquant notamment l'impact néfaste de la non-harmonisation des pharmacopées et des référentiels qualité à travers le monde. Dans ce rapport, le Sénat alerte tout particulièrement sur la nécessité, dans le cadre de la lutte à l'échelle internationale contre les pénuries de médicaments, de permettre une harmonisation des pratiques et des lois internationales, dénonçant une lourdeur administrative et législative pouvant entraîner des pénuries de médicaments. [44]

Par ailleurs, la coordination insuffisante entre les agences sanitaires internationale, complique grandement les adaptations de l'AMM de médicaments aux différentes réglementations nationales, occasionnant des pertes de temps et d'argent importantes pour les laboratoires qui dans certains cas préfèrent renoncer à la mise aux normes réglementaires, notamment pour les produits matures. Ainsi, la France ainsi que l'Union Européenne travaillent depuis des années sur des réglementations permettant d'endiguer les pénuries et de fournir aux instances de santé les armes nécessaires à la lutte contre les pénuries de médicaments aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale.

PARTIE 2 : La réglementation et les ruptures de médicaments

I. Une réglementation se renforçant au fil des années

1. Une refonte nécessaire du système de sécurité sanitaire français

En 2010, la France fait face à une situation inédite dans son histoire, l'affaire du Médiateur (médicament à base de benfluorex, substance dérivée des amphétamines indiquée dans le traitement du diabète de type 2), ayant, selon une étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), occasionné le décès de 500 à 100 personnes du fait de son utilisation détournée en tant que médicament amaigrissant. Ce scandale a permis de mettre en lumière les nombreuses faiblesses du système de santé, notamment dans la gestion de la pharmacovigilance et est considéré comme un tournant dans la politique de gestion de la santé publique française. [45]

A la suite de cette crise sans précédent, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), responsable de l'enquête, publie le 15 janvier 2011 un rapport illustrant le dysfonctionnement du système de santé français et appelle à une refonte totale de ce dernier. [45] De nombreux éléments pouvant expliquer cette défaillance ont ainsi été mis en lumière, tels que :

- Des instances de santé interagissant trop peu entre-elles
- Une défaillance grave du système de pharmacovigilance
- Des agences de santé trop tolérantes
- Des liens d'intérêt mal détectés et mal gérés

En réponse à cette crise, le ministre de la Santé de l'époque, Monsieur Xavier Bertrand propose un projet de refonte du système de santé au travers de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 et de son décret d'application n°2012-1096 du 28 septembre 2012. Ces nouvelles réglementations sont de nos jours considérées comme des textes clés de la santé publique française, posant le cadre de la politique de santé des années à venir.

1.1 La loi n° 2011-2012, première réponse à la crise du Médiateur

La loi n° 2011-2012, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (connue sous le nom de « loi Bertrand »), voit le jour le 29 décembre 2011 en réponse à l'affaire Médiateur et est le fruit d'une collaboration impliquant de multiples acteurs de la santé publique française. Cette loi, voulant « refondre le système de sécurité sanitaire des produits de santé pour concilier sécurité des patients et accès au progrès thérapeutique », s'axe autour de plusieurs grandes idées :

- L'instauration d'une transparence améliorée sur les liens existants entre les industries de santé et les acteurs du système de santé en France, notamment au sein des Agences de Santé.
- La création d'une « charte d'expertise sanitaire », prenant fondement sur des obligations d'impartialité et de probité permettant la création de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM), en remplacement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), afin de coordonner la nouvelle politique de santé publique.
- La déclaration obligatoire des intérêts lors de la prise de fonction pour les membres et personnels des directions des agences sanitaires françaises.
- L'instauration d'une expérimentation de la visite médicale collective à l'hôpital pour certains médicaments. [46]

En outre, la loi Bertrand, pose les bases de la réglementation relative à la gestion et à la prévention des ruptures d'approvisionnement des médicaments, en s'inscrivant notamment dans la continuité de la directive européenne 2004/27/CE du parlement européen. Cette directive européenne, établit depuis 2004 l'obligation de notifier aux autorités de santé locales les décisions d'arrêt provisoire ou définitif de commercialisation d'un médicament au moins 2 mois à l'avance, et est l'un des prémices de la lutte contre les pénuries de médicaments. [38]

Pour faire face au nombre de plus en plus important de pénuries détectées depuis plusieurs années, la loi Bertrand propose ainsi un plan de lutte contre les ruptures d'approvisionnement s'axant autour de plusieurs grandes mesures :

- Une extension du délai légal d'information de l'ANSM en cas de suspension ou d'arrêt de commercialisation d'un médicament pour lequel il n'existe pas d'alternative thérapeutique sur le marché français. L'article L5124-6 du CSP prévoit ainsi que l'exploitant de l'AMM a pour obligation d'avertir l'ANSM au moins un an auparavant de sa volonté de suspendre ou d'arrêter

la commercialisation d'un médicament ou d'un produit de santé répondant aux exigences précitées (contre 6 mois précédemment). [46]

- La mise en place d'un système d'astreinte et des obligations de service public pour les grossistes-répartiteurs jusqu'alors exempts de telles activités. L'article L5124-17-1 ainsi que l'article L.5124-17-2 du CSP établissent ainsi que les grossistes-répartiteurs ont pour obligation d'assurer l'approvisionnement continu du marché national pour couvrir les besoins des patients à l'échelle nationale, les impliquant alors totalement dans la lutte contre les pénuries. [47]
- La mise en place de sanctions financières en cas de manquements aux obligations des laboratoires exploitants et des grossistes-répartiteurs et ce au travers de l'article L5421-8 du CSP listant une série de 14 manquements pouvant aboutir à des sanctions financières pour les laboratoires exploitants et des grossistes-répartiteurs. [48]

En complément de cette fameuse loi Bertrand (appelée également parfois loi médicament au vu de son impact fort sur l'industrie des produits de santé), le 28 septembre 2012 parait le décret n°2012-1096.

1.2 Le décret 2012-1096 du 28 septembre 2012

Le 28 septembre 2012 est approuvé le décret 2012-1096 relatif à l'approvisionnement des médicaments à usage humain en France. Ce texte introduit pour la première fois dans la loi française la notion de rupture d'approvisionnement comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ». Ce décret, modifie également le code de la santé publique en affinant les obligations réglementaires pour les exploitants pharmaceutiques et les grossistes-répartiteurs, esquissées au sein de la loi Bertrand. Ces nouvelles exigences ont pour volonté de fluidifier et sécuriser la chaîne d'approvisionnement du médicament. [49]

1.2.1 Les obligations réglementaires des laboratoires exploitants

Selon l'article R. 5124-48-1 du CSP : « Les laboratoires exploitants doivent assurer un approvisionnement approprié et continu des grossistes-répartiteurs, leur permettant de remplir leurs obligations et de couvrir les besoins du marché français ». Cette nouvelle obligation légale est devenue une nécessité car avant ce décret, les laboratoires pharmaceutiques ne devaient qu'assurer un approvisionnement approprié aux pharmacies et PUI sans tenir compte des grossistes-répartiteurs pourtant acteurs centraux de la chaîne d'approvisionnement du médicament. [50]

De plus, à la suite de ce décret et afin de permettre un meilleur passage des informations en cas de ruptures d'approvisionnement, les exploitant de l'AMM présente l'obligation de mettre à disposition des « centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs ». Ces centres d'appels ont pour objectif d'améliorer le passage d'informations en cas de rupture d'approvisionnement et permettre lorsque la situation est nécessaire, la dispensation en urgence de la spécialité manquante. Le décret stipule également « qu'un bilan trimestriel des approvisionnements d'urgence et des déclarations doit être présenté par l'exploitant à l'ANSM, indiquant les quantités fournies et leurs destinataires », permettant à l'Agence de mieux tracer les phénomènes de ruptures intervenant au cours du circuit du médicament.

Enfin, le décret stipule que l'exploitant de l'AMM d'un médicament se doit d'informer l'ANSM de toute situation de rupture d'approvisionnement qu'elle soit effective ou attendue en renseignant « les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition ». L'exploitant devra dans ce cas fournir le nom des médicaments pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en rupture, mais également un certain nombre d'éléments essentiels à l'ANSM afin de tracer l'indisponibilité et au besoin proposer des actions pour en réduire l'impact sur le marché national. [50]

1.2.2 Les obligations réglementaires des grossistes-répartiteurs

L'un des grands apports du décret 2012-1096, est la définition des responsabilités des grossistes-répartiteurs dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement, notamment au travers de la nouvelle obligation de service public imposée aux grossistes-répartiteurs. Cette notion de service public impose désormais aux grossistes de satisfaire à tout moment (en dehors du dimanche et jours fériés) la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines ainsi que d'assurer la livraison des médicaments dans les 8 heures suivant la commande. Par ailleurs, ils seront tenus de « disposer d'un assortiment comportant, pour une spécialité pharmaceutique donnée, d'au moins 90% des présentations commercialisées en France. Ceci afin de satisfaire la consommation habituelle de la spécialité pour une durée supérieure à deux semaines ». Les grossistes-répartiteurs doivent également, par ce décret « déclarer à l'ANSM le territoire sur lequel chacun de ses établissements exerce son activité ». Cette déclaration sera alors à joindre au dossier de demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique qui est soumis à l'ANSM pour évaluation, permettant de définir le rayon d'action de chaque grossiste et d'éviter des pénuries localisées sur le territoire national.

Enfin, le décret prévoit l'obligation d'informer le site exploitant ou le site titulaire d'AMM de toute rupture d'approvisionnement qui n'aurait pas déjà été notifié par l'ANSM. Ces nouvelles obligations imposent donc aux grossistes-répartiteurs un rôle nouveau dans la lutte contre les pénuries de médicaments, notamment au travers de cette notion de service public. [50]



Figure 12 : apports de la loi n°2011-1012 du 29 décembre 2011 et du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 [52]

2. La modernisation du système de santé : la loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et son décret 2016-993

La loi 2016-41 du 26 janvier 2016 appelée "loi de modernisation de notre système de santé" est un texte majeur de réforme du système de soin en France s'inscrivant dans la continuité de la loi Bertrand. Ce texte compte de nombreux apports majeurs réformant le système français de soin, notamment sur la question des pénuries de médicament, en réponse à l'augmentation du nombre de signalements recensés entre 2013 et 2016. Cette loi se base autour de plusieurs grandes notions :

- Faciliter l'accès des patients à la prévention et à la promotion de la santé, notamment en prenant des dispositions afin de lutter contre la drogue, le tabagisme, l'alcoolisme en améliorant l'accès aux centres de prise en charge des usagers de drogue ainsi qu'en valorisant la mise en place de campagnes de prévention contre ces substances nocives.

- Faciliter au quotidien les parcours de soin et l'accès au soin, et ce dans l'ensemble du territoire national, afin de lutter contre les déserts médicaux, véritable fléau pour les populations rurales.
- Lutter contre les ruptures d'approvisionnement de médicament, notamment au travers de son chapitre « lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments ». Ce chapitre pose avec plus de précision la définition de la rupture d'approvisionnement en séparant les ruptures liées à la fabrication du produit et celles liées à des défaillances du système de distribution. En outre, ce texte permet d'apporter pour la première fois la notion de Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM) ainsi que celle de Plan de Gestion des Pénuries (PGP), notions centrales dans la gestion des pénuries de médicaments. [51]

2.1 Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeurs ou MITM

Selon l'article L.5111-4 du Code de la Santé Publique, nous entendons par MITM « les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou qui représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie. » [52]

Afin de faciliter l'identification des médicaments classifiés MITM, l'article L. 5121-30 prévoit qu'une liste sera rendue publique sur le site internet de l'ANSM, à disposition du grand public et des laboratoires pharmaceutiques. Cette liste a ainsi pour but de permettre une identification plus aisée des médicaments désormais considérés MITM, du fait des tensions liées à l'état de leur stock, ou à leur caractère essentiel en santé publique, facilitant le travail des pharmaciens exerçant en officine ou en PUI.

Cette nouvelle loi, au travers de l'article L. 5121-32, prévoit que les exploitants pharmaceutiques d'une spécialité considérée comme MITM, présentent obligation d'alerter l'ANSM de tout risque de rupture et de toute rupture de stock effective survenant sur l'un de ces produits. Les exploitants auront alors la responsabilité, après accord de l'ANSM de « mettre en place des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettre en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur [...], les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné au même article ». [53]

Dans une situation de tension sur un produit ou de rupture de stock, les exploitants pharmaceutiques pourront déclarer ces situations via le site de l'ANSM en utilisant une fiche constituée de 2 volets :

- Un volet comportant les informations essentielles à l'ANSM, à fournir dès la déclaration du risque ou de la rupture de stock.

- Un volet présentant des informations complémentaires, pouvant être fournis jusqu'à 5 jours après la déclaration dans le cas d'un MITM et jusqu'à 48h pour un MITM considéré comme indispensable par les autorités de santé.

2.2 Les Plans de Gestion des Pénuries ou PGP

Les Plans de Gestion des Pénuries, comme détaillé précédemment est également l'un des apports majeurs de la loi 2016-41 du 26 janvier 2016. En effet, l'article L. 5121-31 impose désormais aux exploitants pharmaceutiques MITM la création de Plans de Gestion des Pénuries pour les produits considérés comme MITM aux yeux de l'ANSM ou répondant à la définition de MITM fournie par cette nouvelle loi. Ils devront ainsi tenir compte des principes de gestion du risque du cycle de fabrication et de distribution du produit concerné, et auront l'obligation d'être revus, actualisés et communiqués annuellement à l'ANSM comme définit au sein de l'article R5124-49-5. En outre, les PGP devront contenir les points essentiels suivants :

- Une notion de stock de sécurité (non obligatoire dans la loi 2016-41), établis sur la base des parts de marché de chaque présentation en France et devant prendre en compte l'évolution de ces parts de marché.
- Une liste des sites de production actifs et alternatifs, permettant d'assurer une production continue même en cas de problème en lien avec le site de production principal de la spécialité concernée.
- Une liste des alternatives thérapeutiques disponibles pour palier à une rupture de la spécialité concernée, devant être revue de manière annuelle afin de tenir compte des évolutions du marché.

[54]

Le décret 2016-993 du 20 juillet 2016 apporte également aux exploitants pharmaceutiques une série de critères permettant d'identifier les produits devant posséder un statut MITM. Cette évaluation de la nécessité ou de non de catégoriser un médicament comme MITM est à la charge de l'exploitant. Néanmoins, au vu de la situation globale du marché pharmaceutique, notamment en cas de tensions importantes chez des laboratoires concurrents, l'ANSM pourra décider d'imposer le statut MITM à un ou plusieurs produits exploités par des laboratoires, laissant un délai de 6 mois à l'exploitant pour réaliser l'ensemble des documents nécessaires à ce changement de statut. Ainsi, l'arrêté du 26 juillet 2016 établi la liste des vaccins devant faire l'objet d'un PGP, tandis que l'arrêté du 27 juillet 2016 établi la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. [54]

2.3 Les autres apports de la loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et son décret 2016-993

Cette nouvelle loi, impose de nouvelles responsabilités aux industriels du médicament mais également un panel de nouvelles sanctions administratives, venant s'ajouter aux sanctions financières établies par la loi Bertrand. Ces nouvelles sanctions administratives s'appliquent en cas de manquement dans la prévention et la gestion des ruptures de médicaments, mais également en cas de manquement dans l'obligation d'information de l'exploitant d'une décision d'arrêt ou de suspension de commercialisation d'un produit. Ces sanctions peuvent aussi être décidées en cas de retrait de lot, de rupture ou de risque de rupture de stock non déclarée, ainsi que dans le cadre du non-respect de l'obligation fixée par le CSP de mettre à disposition des patients des solutions alternatives ou tout autre des mesures prévues par les PGP en cas de rupture de stock.

La loi 2016-41 du 26 janvier 2016 et son décret 2016-993, imposent également de nouvelles obligations pour les grossistes répartiteurs qui ne seront plus autorisés à exporter ou revendre des médicaments à une entreprise se livrant à l'export des MITM en cas de tensions ou de ruptures sur le marché national. [54]

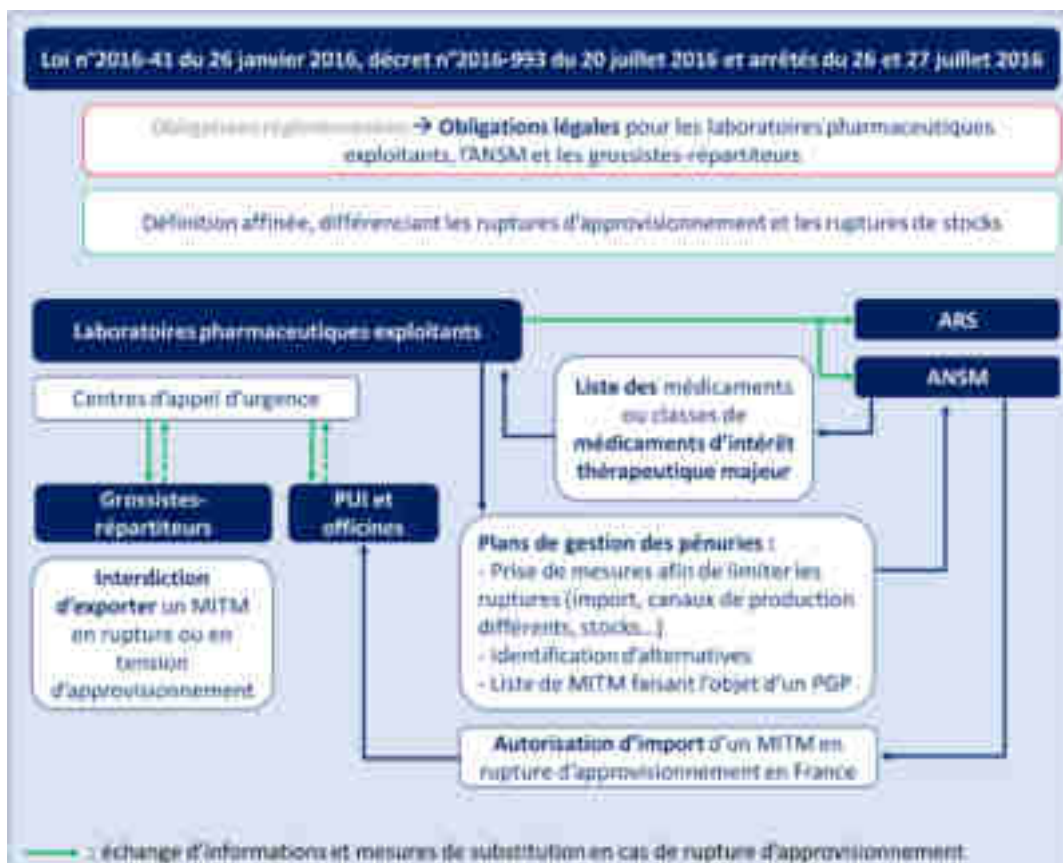


Figure 13 : Apports de la loi 2016-41, du décret 2016-993 et des arrêtés du 26 et du 27 juillet 2016 dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments [52]

II. Nouvelles réglementations françaises

1. Le décret n°2021-349 relatif à l'application de l'article 48 (France)

Entre 2016 et 2021, la France est confrontée à une explosion du nombre de ruptures de médicaments : de 871 déclarations de tensions ou de ruptures recensées en 2017, l'ANSM est passée à près de 2160 déclarations sur leur site en 2021. Afin de faire face à cette augmentation de la fréquence des situations d'indisponibilité des médicaments en France, les autorités de santé ont adopté le décret n°2021-349 relatif à l'application de l'article 48 de la loi du financement de la sécurité sociale (LFSS), rendu public au travers du Journal Officiel du 27 décembre 2019. [55]

Le décret instaure ainsi deux nouvelles obligations légales aux entreprises du médicament prenant part à la lutte contre les pénuries de médicaments :

- La mise en place de stocks de sécurité de 2 mois pour les Médicaments d'Intérêt Thérapeutiques Majeurs (MITM), dans la continuité de l'article L5121-29 du CSP de 2016.
- L'obligation de rédaction de Plans de Gestion des Pénuries par la modification de l'article L5121-31 du Code de la Santé Publique. En effet, la loi de 2016 établissait une obligation de rédaction de PGP uniquement pour les MITM « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat ». Cette nouvelle modification du Code de la Santé Publique impose ainsi aux laboratoires de rédiger des PGP pour tous les produits MITM. [55]

1.1 La mise en place de stocks de sécurité

L'instauration de stocks de sécurité pour les MITM est une mesure phare du décret n°2021-349 du 30 mars 2021 qui prévoit ainsi que : « l'on entend par stock de sécurité, le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée ci-après, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles. » [55]

Ce texte prévoit donc la constitution de stocks de médicaments destiné au marché national, permettant son approvisionnement, sur la base des ventes moyennes annuelles pour une durée de 2 mois. Le décret prévoit que les stocks ont pour obligation de se situer physiquement sur le territoire français ou sur celui d'un autre pays de l'Union Européenne, mais également qu'ils ont pour obligation de :

- Permettre un approvisionnement minimum d'une semaine de vente à l'échelle nationale pour les médicaments non-MITM, seuil pouvant être augmenté à 1 mois pour un certain nombre de médicaments considérés comme participants à la politique de Santé Publique Française par l'ANSM. Dans le cadre de médicaments non-MITM, l'instauration d'un stock de sécurité sera non obligatoire mais vivement encouragé par les autorités de santé.
- Permettre un approvisionnement minimum de 2 mois de vente à l'échelle nationale pour les MITM. Ce seuil pourra néanmoins être adapté selon une analyse réalisée par l'ANSM sur la base de certains critères bien définis.

Cette loi prévoit également un certain nombre de dérogations permettant de diminuer la quantité du stock de sécurité, notamment dans le cadre d'une production de médicaments ayant une durée de conservation inférieure à 2 mois, d'une production façonnée de manière adaptée à chaque patient ou d'une production utilisant des produits d'origine humaine. Par ailleurs, le stock de sécurité pourra être abaissé dans le cas où les besoins relatifs à la spécialité sont saisonniers, comme c'est par exemple le cas avec les traitements contre la grippe saisonnière ou contre les allergies (par exemple aux graminées). Enfin, les spécialités de type gaz destinées à un usage médical sont non-soumises à cette obligation de mise en place de stocks de sécurité.

Outre les dérogations permettant une diminution du stock de sécurité, ce décret prévoit également la possibilité d'augmenter le stock de 2 à 4 mois de ventes. Cette augmentation du stock est décidée par l'ANSM « si un MITM a fait l'objet de ruptures ou risques de ruptures de stocks réguliers au cours des deux dernières années et appartient à une classe thérapeutique particulièrement sensible en termes de besoins ». Une fois cette augmentation décidée par l'ANSM, les laboratoires pharmaceutiques disposent d'un délai de 6 mois afin d'établir ce nouveau stock de sécurité. [55]

1.2 Le renforcement des Plans de Gestion des Pénuries

Comme énoncé précédemment, le second grand apport du décret n°2021-349 est le renforcement des Plans de Gestion des Pénuries. Désormais, tous les médicaments considérés comme MITM devront présenter un PGP rédigés et mis à disposition annuellement à l'ANSM par les laboratoires pharmaceutiques. Cette nouvelle obligation légale impose aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché et aux exploitants d'AMM la rédaction de PGP pour tous les produits d'intérêt thérapeutique majeur, permettant de fournir aux autorités de santé l'ensemble des informations nécessaires à l'identification et à la gestion des ruptures de médicaments sur le territoire national. [55]

Afin d'orienter les laboratoires et de permettre la création de PGP les plus complets possible, un guide d'élaboration des Plans de Gestion des Pénuries est paru sur le site de l'ANSM rappelant ainsi que « les PGP doivent contenir des informations générales sur la spécialité concernée, une appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock, des moyens de maîtrise ainsi qu'un système de revue et de suivi de ces risques. Les PGP doivent également rappeler l'historique de leurs précédentes modifications et, le cas échéant, l'historique des antécédents de rupture ayant entraîné la mise en place d'actions pour la spécialité concernée ». [56]

Ces plans de gestion des Pénuries doivent ainsi contenir plusieurs types d'informations essentielles :

- Les informations générales de la spécialité telles que sa dénomination, son dosage, sa forme pharmaceutique, ses différentes présentations disponibles en France, son Code Identifiant de Présentation (CIP), son usage hors AMM et une analyse de l'impact que pourrait avoir une rupture sur la santé du patient. Mais également les informations générales sur l'exploitant de l'AMM telles que le nom de l'exploitant, son adresse, ...
- Une appréciation des risques pouvant conduire à une rupture de stock, qu'il s'agisse de risques sur le circuit du médicament ou des risques liés à la fabrication et la distribution du produit. Une analyse des causes possibles de ruptures sera également nécessaire.
- Les divers moyens de maîtrise afin de lutter contre les ruptures de stocks, tels que la mise en place de stocks de sécurité, l'existence et l'identification d'autres sites de fabrication que ce soit de matière première ou de produit fini, ...
- Le PGP devra intégrer l'historique des ruptures du produit sur les 2 dernières années.
- Les moyens de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture effective sur une spécialité donnée. Dans ce cas, plusieurs actions peuvent être décidées :
 - Contingement quantitatif : permettant une homogénéisation des ventes au niveau national, en bloquant le nombre d'unités maximum disponibles à la vente par client. Grâce à la gestion quantitative des commandes, les laboratoires peuvent assurer une distribution beaucoup plus fine du médicament et obtiennent ainsi un meilleur rendement des unités restantes.
 - Contingement qualitatif : permettant de restreindre la distribution du médicament concerné à certaines indications dans le cas de tensions très importantes sur un produit donné. La gestion qualitative des commandes permet l'accès du traitement aux patients prioritaires sans alternatives thérapeutiques afin d'assurer la continuité thérapeutique.

- Restriction ou modification du circuit de distribution du produit.
- Remobilisation des stocks disponibles du produit destiné à d'autres marchés
- Si aucune des mesures énoncées précédemment ne permet d'améliorer la situation pour un produit donné, les entreprises pharmaceutiques peuvent, en dernier recours et avec l'accord de l'ANSM, importer des médicaments d'autres pays afin de palier à la rupture nationale. [56]

2. Les sanctions prévues pour les entreprises

Depuis la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé, l'ANSM dispose de la possibilité d'imposer des sanctions financières et administratives à « l'encontre de personnes physiques et morales produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L.5311-1 du code de la santé publique ou assurant des prestations associées à ces produits, en cas de manquement à l'une de leurs obligations ». [46]

A la suite du décret n°2021-349 relatif à l'application de l'article 48, est paru sur le site de l'ANSM le 08 août 2022 des annexes précisant les modalités de sanctions financières et leur réévaluation en tenant compte notamment des nouvelles obligations des exploitants pharmaceutiques issues de ce décret. Ces sanctions peuvent être décidées en cas de non-respect de la réglementation relative à l'instauration de Stocks de Sécurité, de rédaction de Plan de Gestion des Pénuries ainsi que de tout autre manquement aux obligations imposées par les diverses lois énumérées précédemment.

L'ensemble des situations pouvant aboutir à une sanction financière est listé au sein du tableau 1. Ainsi, l'article L.5312-4-1 du code de la santé publique statue que les entreprises incriminées sont à même d'être la cible de sanctions financières dont « les montants [...] et l'astreinte sont proportionnés à la gravité des manquements constatés. Ils tiennent compte, le cas échéant, de la réitération des manquements sanctionnés dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle la première décision de sanction est devenue définitive ». [57]

Le montant de la sanction ne pourra excéder 150 000 euros pour une personne physique et 30% du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos, dans la limite d'un million d'euros pour une personne morale. Dans le cas où le chiffre d'affaire n'a pas été transmis aux autorités de santé, il sera alors possible pour l'ANSM d'attribuer une sanction à l'aide de tous les éléments à sa disposition tels que le chiffre d'affaires global, le chiffre d'affaires prévisionnel, le bilan prévisionnel, le business plan,

l'étude de marché, les projections sur le chiffre d'affaires établies par exemple au regard de la population cible estimée par la Haute autorité de santé pour le produit concerné, ... [58]

Tableau 1 : Manquements selon l'Article L.5423-9 pouvant occasionner des sanctions financières

Manquements (selon l'Article L.5423-9)
1° Non-constitution d'un stock de sécurité destiné au marché national par un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, (deuxième alinéa de l'article L. 5121-29).
2° Non-information de l'ANSM au moins 1 an auparavant de la cession ou suspension de la commercialisation d'un produit classé MITM sans alternative thérapeutique disponible sur le marché national, ou de la non-justification de cette décision (premier alinéa de l'article L. 5124-6).
3° Arrêt de la commercialisation avant la fin du délai nécessaire à l'ANSM pour mettre en place des solutions alternatives afin de couvrir le besoin national (premier alinéa de l'article L. 5124-6).
4° Non-information de l'ANSM par un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, dans les délais lors de la suspension de la commercialisation ou de retrait de lot (second alinéa de l'article L. 5124-6).
5° Non-respect pour un titulaire d'AMM ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un vaccin soit un produit classé MITM : <ul style="list-style-type: none"> • De l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries (conformément à l'article L. 5121-31) • De la déclaration obligatoire à l'ANSM (conformément à l'article L. 5121-31), la liste des médicaments pour lesquels un plan de gestion des pénuries est obligatoire. • Ou de ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock.
6° Non-importation d'une alternative au médicament en rupture de stock comme exigé par l'ANSM pour les produits classifiés MITM ou les vaccins (comme définit dans l'article L. 5121-33).
7° Non-respect pour un titulaire d'AMM ou une entreprise pharmaceutique exploitant un produit classé MITM : <ul style="list-style-type: none"> • D'informer dès qu'il en a connaissance l'ANSM de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament (article L. 5121-32) • Pas de mise en œuvre, le cas échéant, de mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries exigé en application de l'article L. 5121-31 ; • Pas de mise en œuvre des mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients comme prévues au dernier alinéa de l'article L. 5121-32.

III. Le futur de la réglementation des ruptures

Bien que de nombreux projets de gestion des pénuries de médicaments aient vu le jour entre les années 2010 et 2021, les autorités de santé françaises travaillent à de nouvelles approches afin de lutter de manière pérenne contre ce phénomène. Outre la lutte à l'échelle nationale, l'Union Européenne prend également à cœur la lutte à l'échelle internationale et notamment inter-européenne, en particulier au travers de son « paquet législatif pharmaceutique », se voulant l'un des grands tournants de la lutte contre les pénuries dans les années à venir.

1. Les projets réglementaires en France

1.1 Les 36 recommandations du Sénat pour faire face aux ruptures de médicaments

Afin de faire face à l'augmentation sans précédent des ruptures de médicaments en France, le 06 juillet 2023 est rendu public les résultats de 6 mois de travail de la Commission d'enquête du Sénat. Ce rapport présente « autant de leviers pour prendre à bras-le-corps la question des pénuries de médicaments », avec des solutions apportées à court, mais également moyen et long terme. Cette commission pose le constat que l'augmentation du nombre de signalements de ruptures de médicaments et de tensions sur le marché français est entre-autres la cause d'un manque de réactivité et d'anticipation des autorités de santé, qui par leur manque de prévoyance, ont laissé s'installer en France ce phénomène devenu désormais chronique. [2]

Afin de répondre à ce besoin urgent, la Commission d'enquête du Sénat préconise ainsi un certain nombre d'actions permettant à terme de lutter à court terme contre les pénuries de médicament telles que :

- Une meilleure anticipation des risques de pénuries en rendant public la liste des médicaments considérés comme MITM, ainsi qu'en donnant la possibilité à l'ANSM d'inclure ou au contraire de retirer des spécialités de cette liste en fonction des besoins du marché et des patients.
- Garantir la qualité des informations ainsi que la fluidité des échanges entre chaque acteur du circuit du médicament, en rendant obligatoire l'utilisation du logiciel DP-Rupture, et en y incluant un dispositif d'alerte de ruptures de médicament au sein des logiciels métiers utilisés par les médecins.

- Un meilleur encadrement du canal grossiste, impliquant un durcissement des conditions d'obtention des autorisations d'ouverture des établissements grossistes-répartiteurs, permettant d'assurer le respect des obligations de service public imposées par le Code de la Santé Publique. Outre le durcissement du canal grossiste, la Commission d'enquête du Sénat préconise également un durcissement du canal vente directe, transaction donnant la possibilité aux laboratoires de fournir directement leurs clients, sans passer par l'intermédiaire grossiste-répartiteur.

Par ailleurs, le rapport prévoit également un certain nombre d'actions permettant de préserver la souveraineté sanitaire du pays en harmonie avec l'espace européen, au travers d'une proposition de refonte du modèle économique du médicament ainsi que d'une proposition de stratégie de lutte européenne, inter-états, contre les pénuries de médicaments. Cette refonte du modèle économique du médicament s'appuie entre autres sur un soutien des autorités de santé françaises pour les médicaments, en échange d'engagements des laboratoires pharmaceutiques sur les questions de sécurité d'approvisionnement. Ce soutien se caractériserait notamment par une facilitation de la hausse des prix des médicaments considérés comme essentiels par l'ANSM, mais également par la possibilité d'exclusion de la clause de sauvegarde pour les médicaments critiques. En outre, le Sénat préconise au sein de son rapport « d'appliquer à tous les médicaments les évolutions législatives et conventionnelles récentes visant à mieux prendre en compte les enjeux de souveraineté industrielle et d'approvisionnement » lors de la fixation des prix des médicaments par le CEPS. [2]

Enfin, le Sénat apporte un certain nombre de solutions permettant une lutte européenne contre les pénuries de médicaments, notamment en proposant une stratégie de relocalisation de la production pharmaceutique en Europe, plus particulièrement des médicaments critiques et essentiels, permettant d'accroître la souveraineté européenne en matière de santé. Dans cette idée d'une meilleure collaboration européenne, le Sénat propose une harmonisation de la réglementation ainsi qu'une coordination des prix entre les pays de l'Union Européenne, afin d'éviter les effets de la concurrence entre états membres. Pour cela, le rapport du Sénat évoque la possibilité d'une extension des responsabilités de l'Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA), en charge de la lutte contre les crises sanitaires, afin de mieux prévoir et d'apporter des réponses plus efficaces lors de tensions d'approvisionnement de médicaments dans l'Union Européenne, qui occuperait ainsi un rôle central dans la lutte européenne contre les pénuries de médicaments.[2]

1.2 La relocalisation de la production pharmaceutique

À la suite de la crise sanitaire de la Covid 19, et l'a évoqué le rapport de la Commission d'enquête du Sénat sur les pénuries de médicament, la relocalisation de la production pharmaceutique apparaît depuis quelques années comme une nécessité en réponse aux pénuries de médicaments impactant la France et les pays européens. Dans ce but, l'Etat a lancé en 2021 un plan d'investissement massif de 54 milliards d'euros, appelé France 2030, ayant pour objectif, entre autres, de relocaliser la production de médicaments essentiels sur le territoire national afin de diminuer la dépendance française vis-à-vis des grands pays exportateurs de substances actives ou d'excipients tels que la Chine ou l'Inde. [59]

Ce grand plan de revalorisation de l'industrie en France présente 6 piliers fondamentaux tels que la sécurisation de l'accès aux matières premières et de l'accès aux composants stratégiques, notamment électroniques, robotiques ou de machines intelligente ; le soutien de l'émergence de nouveaux talents ; la maîtrise de technologies numériques ; un appui sur l'excellence des écosystèmes d'enseignement supérieur, de recherche et d'innovation ; l'accélération de l'émergence de l'industrialisation de startups.

Outre les grandes notions précitées, l'Agence de l'Innovation en Santé explique que le plan France 2023 portera une attention toute particulière aux maladies infectieuses émergentes et aux menaces NRBC (nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques), mais aussi aux biothérapies et médicaments issus de bioproductions, à la santé numérique, ainsi qu'aux dispositifs médicaux innovants. Ce plan à spectre large a ainsi pour objectif d'englober l'innovation en santé dans son ensemble. [60]

C'est pourquoi, le 13 juin 2023, lors d'un déplacement en Ardèche, Monsieur le Président de la République Emmanuel Macron a évoqué 50 projets de relocalisation en France de production de médicaments dont 25 considérés comme prioritaires par l'Etat tels que le paracétamol, des antibiotiques comme l'amoxicilline, des anticancéreux dont le Topocetan et Melphalan, des médicaments pour la réanimation et les urgences, des médicaments nécessaires à la prise en charge des affections chroniques comme l'Insuline, ... [60]



Figure 14 : projets de relocalisation ou d'augmentation de capacité de production de médicaments essentiels soutenus dans le cadre du projet France 2030 [61]

1.3 La Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2024 et le Plan blanc de l'ANSM

Afin de lutter de manière durable et d'ancrer avec force la volonté de l'Etat français de lutter contre le phénomène de pénuries de médicaments, de nombreux autres projets ont vu le jour comme c'est le cas de la loi de Financement de la Sécurité sociale pour 2024 (ou LFSS 2024) ou le Plan blanc de l'ANSM qui détaillent un certain nombre de mesures destinées à améliorer la lutte contre les ruptures de médicament. [61]

1.3.1 Le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2024 (PLFSS 2024)

En l'attente d'une nouvelle feuille de route ministérielle 2023-2027, le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2024 prévoit un certain nombre de mesures permettant d'assurer la pérennité du modèle social en France, tout en poursuivant la transformation amorcée depuis 2011, notamment sur la thématique de la gestion et de la lutte contre les pénuries de médicaments. [61]

C'est pourquoi, l'article 33 de la LFSS 2024 porte en particulier sur les modifications des conditions de dispensation des médicaments à l'officine ou en PUI en proposant une obligation de dispensation à l'unité des spécialités pharmaceutiques. Cette nouvelle proposition permettrait en cas de ruptures d'approvisionnement, d'optimiser les stocks de produits restants en assurant la dispensation du nombre d'unités strictement nécessaires, réduisant de ce fait le gaspillage. De plus, la LFSS 2024 prévoit également la dispensation conditionnelle obligatoire en cas de rupture de certains médicaments. Cette dispensation conditionnelle imposerait, afin de pouvoir obtenir certains traitements, notamment de type antibiotique, la réalisation d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD), pour éviter les prescriptions et délivrances inappropriées. Enfin, la LFSS 2024 prévoit d'interdire la prescription d'antibiotiques par téléconsultation en cas de pénurie, sauf exception justifiée (si épidémie associée à une obligation de réduction des déplacements). [61]

Un autre apport potentiel de la LFSS 2024 est le soutien au maintien sur le marché des médicaments matures au travers de son article 36. Ainsi, la loi propose une obligation pour toute entreprise pharmaceutique entamant un abandon de l'exploitation d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament dit mature, de réaliser toutes les démarches possibles en vue de trouver un repreneur afin de ne pas priver le marché français du produit.

Enfin, la LFSS 2024 propose une série de modifications en lien avec les préparations hospitalières et officinales qui permettraient de lutter contre les effets des pénuries de médicaments en France. Ainsi, il est proposé au sein de l'article 32, qu'« afin de répondre à l'ensemble des besoins nationaux, le ministre chargé de la santé peut autoriser par arrêté la dispensation par les pharmacies d'officine de ces préparations hospitalières spéciales. » Ces préparations devront faire l'objet d'une prescription médicale, être réalisées selon une monographie publiée par l'ANSM et seront « préparées à partir de matière première à usage pharmaceutique fournie par un établissement pharmaceutique d'un établissement de santé défini à l'article L. 5124-9. »[61]

1.3.2 La feuille de route 2024-2027 de l'ANSM, l'exemple du plan Blanc

Le plan blanc du médicament, lancé par l'ANSM, s'inscrit dans le cadre de la feuille de route 2024-2027 de lutte contre les pénuries de médicament. Cette feuille de route s'axe autour de 4 axes majeurs : la détection accrue des tensions d'approvisionnement et des pénuries, la mise en place de nouvelles actions de santé publique pour favoriser l'accès aux médicaments, de nouvelles actions économiques pour améliorer la disponibilité des médicaments, ainsi qu'une transparence de la chaîne d'approvisionnement. [62]

Afin de faciliter la détection des ruptures et la gestion des risques de ruptures, les autorités sanitaires ont dressé le 13 juin 2023 une liste de 450 médicaments dits « médicaments essentiels ». Cette liste, élaborée grâce au travail de la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR), a pour objectif de permettre un meilleur suivi des médicaments considérés comme d'importance majeure par l'Etat. Elle inclut 40 % des traitements ayant subi des ruptures d'approvisionnement au cours des deux années précédentes et inclue pour chaque classe de médicaments et pathologie, au moins une spécialité afin de garantir des soins de qualité. Grâce à cette liste, des actions spécifiques seront mises en œuvre telles qu'un suivi renforcé des capacités d'approvisionnement, une analyse des pratiques de prescription et des tendances d'achat, des solutions correctrices nécessaires pour répondre aux besoins, ainsi que des opérations de relocalisation pour certains médicaments.

En plus de cette liste, la nouvelle feuille de route 2024-2027 se fixe pour objectif de permettre une meilleure détection des signaux de tensions d'approvisionnement et des pénuries, notamment en renforçant l'analyse du contenu des PGP par l'ANSM. Cette analyse permettrait de ce fait d'anticiper tout point de fragilisation du circuit du médicament, et l'instauration de plans d'actions saisonniers permettant de répondre à des situations de tensions bien spécifiques.

C'est dans cette dynamique que l'ANSM détaille son « plan blanc », plan d'action saisonnier gradué en réponse aux situations de pénuries liées à certaines épidémies. La nécessité d'une réponse adaptée aux pénuries saisonnières est apparue comme indispensable, notamment lors de l'indisponibilité de l'amoxicilline et du paracétamol du fait de la triple épidémie de Covid-19, grippe et bronchiolite au cours de la période automne-hiver 2023 induisant une explosion de la demande sur ces traitements. En réponse à ce type de pénuries, l'ANSM détaille au sein du « plan blanc » la nécessité d'anticiper les besoins en médicaments à certaines périodes de l'année, comme c'est le cas au cours des épidémies de grippe sur la période automne-hiver, et donc de préparer les mesures préventives à appliquer permettant de sécuriser l'approvisionnement en médicaments.

Le plan blanc est donc un dispositif de réponse multidisciplinaire, impliquant une collaboration de tous les acteurs du circuit pharmaceutique et médical afin de faire face à une situation de pénurie saisonnière pouvant occasionner de graves problèmes de santé publique. Plusieurs mesures sont ainsi prévues au sein de ce plan :

- Renforcement des actions d'optimisation des stocks de médicament : dispensation à l'unité pour les antibiotiques, dispensation conditionnelle à la réalisation de Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) notamment pour l'angine (comme détaillé au sein du projet LFSS 2024).

- Expérimentation de nouveaux dispositifs, notamment l'utilisation de TROD par les médecins généralistes en cas d'infections respiratoires aiguës, hautes ou basses, comme aide à la prescription d'antibiotiques.
- Mise en place de dispositifs de production hors-spécialité avec la valorisation des préparations hospitalières ou officinales spéciales comme proposé au sein de la LFSS 2024.
- Coordination des actions de l'établissement pharmaceutique de L'AP-HP (EP AP-HP), seul établissement pharmaceutique public hospitalier de France. Ainsi, en prévention des tensions ou ruptures de médicaments, l'EP AP-HP serait chargé du pilotage des acteurs publics et privés dans le cadre des contrats de sous-traitance pharmaceutique (soit environ 40 sous-traitants). Ce pilotage permettrait ainsi la mise en œuvre très rapide de préparations hospitalières spéciales (PHS), afin de pallier aux situations de pénuries de certains médicaments. [62]

Outre ces projets de réglementation nationale, permettant de répondre de manière plus efficace aux problématiques soulevées par les nombreuses pénuries de médicaments ces dernières années, de nombreux travaux sont également en cours à l'échelle européenne, afin d'apporter une réponse plus globale à ce problème touchant la France mais également nos voisins européens.

2. Le projet de « paquet législatif pharmaceutique » européen

Comme nous l'avons compris, les pénuries de médicaments n'épargnent aucun pays européen. Pour faire face à cette situation inédite, la Commission Européenne a fait des ruptures de médicaments l'une des priorités de sa nouvelle politique commune du médicament. C'est dans ce contexte qu'est présenté le 26 avril 2023, au Parlement Européen et au Conseil de l'Union Européenne, le « Paquet législatifs pharmaceutique », un grand projet de révision de la législation européenne du médicament qui s'axe autour de deux grandes propositions législatives :

- Un projet de directive permettant de remplacer la directive 2001/83 du médicament à usage humain.
- Un projet de règlement permettant de remplacer le règlement 726/2004 régissant le fonctionnement de l'European Medicine Agency (EMA), le règlement 141/2000 relatif aux médicaments orphelins et le règlement 1901/2006 portant sur les médicaments pédiatriques, comportant un chapitre sur le suivi des pénuries de médicaments. [63]

2.1 Le renforcement du dispositif de surveillance européen

Afin de permettre une lutte plus efficace contre les pénuries de médicaments au sein de l'Union Européenne, la Commission Européenne propose au sein de son projet de règlement l'ajout de nouvelles définitions du médicament et des pénuries :

- Médicament critique : médicament pour lequel une insuffisance de l'approvisionnement entraîne un préjudice grave ou un risque de préjudice grave pour les patients ; il figure à ce titre sur la liste des médicaments critiques de l'Union européenne.
- Pénurie : situation au cours de laquelle l'offre d'un médicament autorisé et mis sur le marché dans un État membre, et qui ne répond pas à la demande de ce médicament dans cet État membre.
- Pénurie critique dans l'État membre : pénurie qui concerne un médicament pour lequel il n'existe pas de médicament de remplacement approprié disponible sur le marché de cet État membre, et à laquelle on ne parvient pas à remédier.
- Pénurie critique : pénurie critique dans un État membre pour laquelle une action coordonnée au niveau de l'Union est jugée nécessaire en vue d'y remédier. [64]

Outre l'ajout de ces nouvelles définitions, la Commission Européenne souhaite imposer aux titulaires d'AMM, au travers de son projet de règlement, la réalisation de Plan de Prévention des Pénuries pour tout produit sur le marché européen, ainsi qu'une obligation de notification de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) au moins 6 mois avant tout retrait temporaire de produit et au moins 1 an avant tout arrêt de commercialisation sur le marché européen de produits pharmaceutiques. En outre, les laboratoires pharmaceutiques auraient également l'obligation de prévenir, sur la base des prévisions de vente, au moins 6 mois avant toute perturbation temporaire de l'approvisionnement du médicament d'une durée supérieure à 2 semaines. [64]

L'ensemble de ces nouvelles obligations, se rapprochant assez fortement des obligations imposées par la législation française aux entreprises sur le marché national, auront pour objectif de documenter une Plateforme Européenne de Suivi des Pénuries (PESP) gérée par l'EMA et dont le lancement serait attendu d'ici à 2025. Des discussions sont également en cours avec les différents états membres sur une possible synchronisation entre les logiciels nationaux, tels que la plateforme TrustMed en France, et la future plateforme européenne, permettant ainsi à la PESP d'obtenir l'ensemble des informations en rapport avec l'événement notifié, via une déclaration unique réalisée sur une plateforme nationale.

2.2 La gestion des pénuries critiques

Le nouveau projet de règlement européen permet de poser la définition de pénurie critique, qui aboutirait ainsi à de nouvelles obligations pour les pays membres et les exploitants d'AMM en Europe. En effet, la nouvelle réglementation prévoit que dans le cadre d'une pénurie considérée comme critique car touchant un « médicament critique », l'autorité nationale du pays membre présenterait alors l'obligation de signalement de cette situation à l'EMA en plus du signalement à son autorité de santé locale. L'EMA aura alors la charge selon la nouvelle pénurie lui ayant été remontée, de statuer si la résolution ou non de la pénurie nécessite l'intervention du Groupe de Pilotage des Pénuries de Médicaments (GPPM), rassemblant des représentants de tous les pays membres, de la Commission Européenne ainsi que de l'EMA et qui soutiendrait l'autorité de santé locale dans la gestion de cette indisponibilité du médicament. Pour ce faire, le GPPM aurait alors la charge d'établir une liste de médicaments critiques dont une pénurie nécessiterait une action coordonnée à l'échelle européenne, en adressant notamment des recommandations contraignantes pour résoudre ou limiter les pénuries aux titulaires d'AMM, états membres ou à la Commission Européenne. [65]

Par ailleurs, pour limiter le nombre de pénuries critiques, ce nouveau règlement permettra, grâce au nouveau statut de médicament critique, d'imposer aux structures titulaires ou exploitant d'AMM de réaliser une évaluation de la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement de leurs « médicaments critiques ». Par cette analyse, l'EMA ainsi que le GPPM pourront détecter les maillons faibles de la chaîne d'approvisionnement et proposer des recommandations de sécurisation de l'approvisionnement de ces spécialités pharmaceutiques, permettant de prévenir les futures tensions ou pénuries de médicaments critiques au sein de l'Union Européenne. Enfin, cette analyse des circuits d'approvisionnement des médicaments critiques permettra à la Commission d'adopter des mesures juridiquement contraignantes pour renforcer la sécurité de l'approvisionnement de ces spécialités. [64]

La Commission Européenne, au travers de l'article 138 de son projet de règlement, explique sa volonté d'une « constitution ou maintien de stocks d'urgence [...] par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les grossistes ou d'autres entités concernées ». De plus, au sein de sa communication du 24 octobre 2023, la Commission indique également vouloir mettre en place une approche européenne commune de stockage de médicaments, afin d'aider les États membres à renforcer et améliorer les stratégies nationales de stockage. Ce point pose ainsi la question de la nécessité d'une flexibilité réglementaire entre les législations nationales et la législation européenne. Selon le rapport du Sénat, ce mécanisme de coopération nationale impose une mise en œuvre de flexibilité réglementaire, notamment sur l'étiquetage, les matières premières, les articles de conditionnement, ... [66]

La commission des affaires européennes, au sein de son avis politique du 20 octobre 2022, énonçait la possibilité de délivrer des médicaments critiques avec un conditionnement secondaire et une notice n'étant pas rédigée dans la langue officielle de l'État. Cette délivrance nécessite néanmoins que toutes les informations essentielles puissent être fournies au patient dans sa langue par le pharmacien sous format électronique ou format papier. Cette question des articles de conditionnement impose à la Commission Européenne, ainsi qu'aux pays membres, de se mettre d'accord sur des questions en lien avec les diverses réglementations, notamment concernant les mentions variables.

Il apparaît ainsi que de nombreuses avancées réglementaires sont en cours de réflexion aussi bien au niveau européen que national. Bien que les projets de lois à l'échelle européenne imposent encore de nombreuses réflexions entre les instances européennes et les pays membres, les acteurs du circuit pharmaceutique et notamment les exploitants disposent actuellement d'un arsenal important d'outils de détection et de lutte contre les pénuries de médicaments à l'échelle nationale. [66]

PARTIE 3 : Le rôle du site exploitant pour une meilleure gestion des ruptures de médicaments

Le site exploitant présente en France un rôle central dans la gestion des pénuries de médicaments en garantissant la disponibilité et la distribution des produits. Conformément à l'article R5124-2 du CSP, les exploitants pharmaceutiques ont la responsabilité de la gestion des différents médicaments sur le territoire national. Le statut d'exploitant pharmaceutique confère un certain nombre de responsabilités, placées sous l'autorité du pharmacien responsable, telles que : le suivi des lots sur le territoire national, les opérations de vente en gros, de gestion de la publicité, d'information médicale, de pharmacovigilance, ... [8]

Les sites exploitants ont donc la nécessité de réaliser la gestion des stocks de médicaments alloués au marché français, dans le respect des réglementations en vigueur. Ainsi, les exploitants pharmaceutiques participent à la gestion des ruptures de stocks des médicaments dont ils ont la responsabilité de l'exploitation de l'AMM, ainsi que de l'ensemble des activités découlant de la réglementation en vigueur dans la lutte contre les pénuries de médicaments en France.

I. La gestion de la mise à disposition d'un MITM par un laboratoire exploitant

1. La certification des produits pharmaceutiques

L'activité de certification de produits pharmaceutiques est décrite au sein de l'annexe 16 des BPF qui stipule que « chaque lot de produit fini doit être certifié par une Personne Qualifiée au sein de l'UE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation ». Cette certification est un gage de la qualité du lot, de sa fabrication, à son conditionnement et son contrôle, ainsi qu'un gage de la conformité de son respect des BPF. Afin de pouvoir obtenir l'habilitation à réaliser une certification de lot, la Personne Qualifiée doit fournir la preuve d'une formation continue concernant le type de produit, les procédés de production, les progrès techniques et les évolutions des BPF. De plus, le site souhaitant réaliser des missions de certification de produits se doit d'être enregistré en tant que « site fabricant » de la spécialité pharmaceutique au niveau de l'autorité de santé régionale. [64]

Au cours du circuit du médicament, plusieurs sites peuvent être impliqués dans les différentes étapes de fabrication, de contrôle, d'importation et de stockage du lot avant qu'il ne soit soumis à un processus de certification. Ainsi, la Personne Qualifiée procédant à l'activité de certification du produit aura à charge de s'assurer que les étapes et les acteurs intervenant tout au long du circuit du médicament soient réalisés en accord avec l'ensemble des normes qualités dictées par les BPF, mais également en

accord avec l'AMM du produit fini. Il sera également nécessaire pour la Personne Qualifiée de vérifier que le lot respecte toute autre obligation légale au sein de l'État membre dans lequel a lieu la certification. [67] De ce fait, il sera nécessaire pour la Personne Qualifiée de s'assurer de la conformité de plusieurs points essentiels :

1.1 Conformité des étapes de fabrication

Afin de pouvoir valider la conformité des étapes de fabrication aux attentes des BPF ainsi que de l'AMM du produit pharmaceutique, la Personne Qualifiée aura l'obligation de vérifier la concordance de chaque étape de fabrication du produit, aux diverses attentes des référentiels précités. Ainsi, dans le cadre d'une production multisite, chaque étape de fabrication du produit devra être revue et validée autorisant la certification du lot.

Ainsi, la Personne Qualifiée aura la responsabilité de vérifier la conformité du Certificat d'Analyse (ou COA), l'enregistrement au sein du dossier d'AMM des différents sites impliqués dans les étapes de fabrication, du contrôle et du conditionnement du produit, ainsi que de l'habilité des personnes ayant autorisé la libération technique du lot au sein du site de production. Outre cette vérification réglementaire, la Personne Qualifiée aura la charge de vérifier les données de stabilité du produit ainsi que la conformité de ses résultats d'analyse aux attentes issues de son dossier d'AMM ainsi que des BPF. En réalisant cette vérification des données analytiques, la Personne Qualifiée aura également la charge de s'assurer que l'ensemble des tests et des contrôles réalisés sur les produits répondent aux exigences des référentiels qualités applicables au produit et qu'aucun test prévu par l'AMM du produit n'est oublié.

Le processus de certification implique également de tenir compte de l'origine de la production. En effet, les médicaments fabriqués dans des pays non-membres de l'Union Européenne présentent un statut particulier. Dans ce cas, l'importation physique et la certification constituent les phases finales de fabrication, qui précèdent le transfert vers un lieu de stockage des lots destinés à la vente. [67]

1.2 Conformité des articles de conditionnement

Outre les vérifications en lien avec la production du médicament à usage humain ou vétérinaire, la Personne Qualifiée aura la charge de vérifier la conformité réglementaire du lot, notamment concernant les articles de conditionnement. En effet, selon les BPF, les articles de conditionnement devront être vérifiés à réception d'un lot chez le dépositaire local, notamment grâce à un prélèvement d'échantillons, témoins de la qualité du lot. La Personne Qualifiée aura dans ce cas la responsabilité de s'assurer de la conformité réglementaire des articles de conditionnement, qui devront présenter des mentions écrites dans la langue locale du pays, mais également être « à jour » en tenant compte des impératifs réglementaires issus de la législation locale et européenne, notamment en présentant l'ensemble des éléments imposés par la réglementation nationale/européenne, mais aussi par son AMM. [64]

En effet, les articles de conditionnement (primaires, secondaires, notices ainsi que tout autre élément composant le produit fini) devront s'adapter à la réglementation en vigueur. L'exemple de l'obligation de l'ajout de pictogrammes grossesse sur le conditionnement extérieur de médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique, imposée par l'arrêté du 5 mai 2017, illustre bien la nécessité pour les laboratoires pharmaceutiques de mettre régulièrement à jour les articles de conditionnement. Cette réglementation, imposant la modification des conditionnements secondaires des produits présentant selon leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des effets néfastes pour la femme enceinte, a ainsi permis de fournir aux patients des médicaments présentant des articles de conditionnement renforçant leur sécurité d'utilisation. [68]

Enfin, la Personne Qualifiée aura également l'obligation de s'assurer de la présence et de l'intégrité des dispositifs anti-effractions présents sur les médicaments (tels que des prédécoupes ou les étiquettes d'inviolabilité par exemple), ainsi que la conformité de la sérialisation du produit. Ces deux éléments, indispensables afin de garantir l'intégrité du médicament, sont une obligation légale depuis la directive européenne 2011/62/UE, permettant entre autres de lutter contre la falsification des médicaments en Europe. Par ces vérifications de la conformité des articles de conditionnements aux diverses attentes, les Personnes Qualifiées peuvent garantir la sécurité du médicament aux patients. [69]

1.3 Conformité du transport

Hormis la nécessité de réaliser une vérification des informations en lien avec le produit en lui-même, la Personne Qualifiée aura la charge de vérifier la qualité du transport du médicament, de son site de production au dépositaire local, structure gérant la réception, le stockage et la distribution du produit. Il sera nécessaire de s'assurer du respect des conditions de transport, dépendant de la nature du produit mais également, de son AMM, ainsi que des BPDG.

Cette conformité du transport est un élément obligatoire dans le processus de certification des médicaments destiné au marché européen. Ainsi, selon les BPDG, le dépositaire local aura la nécessité, à réception de produits pharmaceutiques, de s'assurer que les médicaments proviennent de fournisseurs approuvés et qu'ils n'ont subi aucun dégât lors du transport, notamment par la vérification de l'aspect extérieur des produits réceptionnés, mais également par la vérification des courbes de températures de transport, permettant de s'assurer que le produit n'a pas subi d'excursion de température. En effet, dans le cadre de produits nécessitant des conditions particulières de conservation (par exemple des produits froids ou congelés), le transport devra se réaliser dans un respect strict des conditions de température. Pour ce faire, des camions permettant un transport à température dirigée devront être utilisés afin de réaliser la livraison du produit, garantissant la stabilité et donc la qualité du produit tout au long du circuit de distribution. [70]

En outre, les dépositaires locaux, pourront afin de garantir une stabilité et qualité du produit lors de l'envoi des commandes aux divers clients, prévoir des envois au sein d'emballages, glacières ou palettes isothermes, qualifiées aux préalables pour assurer une stabilité du produit entre des plages de température définies. Ces envois, décidés en amont par le laboratoire pharmaceutique, seront autant de sécurités permettant d'assurer que les médicaments dispensés en officine ou PUI répondent aux exigences qualité établies par leur AMM et leur RCP.

2. La libération des produits pharmaceutiques

Une fois le produit certifié, ce dernier pourra être libéré par la Personne Qualifiée qui par cette action validera la qualité du lot, son respect des attentes issues des BPF ainsi que celles issues de son AMM. Selon l'annexe 16 des BPF, un lot, afin de pouvoir être libéré pour la vente ou la distribution au sein de l'Union Européenne, devra être certifié par une Personne Qualifiée comme expliqué précédemment. Ainsi, un lot jusqu'à ce qu'il soit certifié, devra rester physiquement sur le site de fabrication ou être expédié en quarantaine vers un autre site validé par son dossier d'AMM. [64]

Il existe de ce fait deux types de libération :

- La libération technique de produits pharmaceutiques, autorisant la sortie du lot du site de production.
- La libération pour mise en distribution, autorisant la mise à disposition du produit sur le marché national.

Afin d'autoriser la libération pour mise en distribution du produit, il est nécessaire de vérifier la conformité du lot aux attentes réglementaires et qualité issues des Bonnes Pratiques en vigueur ainsi que de son dossier d'AMM. De ce fait, la Personne Qualifiée devra vérifier et confirmer la conformité du transport du produit, ainsi que sa conformité réglementaire en analysant un certain nombre d'éléments :

Tableau 2 : contrôles à réaliser lors des étapes de certification et de libération de lots de médicaments

	Certification de lots pour la France	Libération pour la distribution de lots
Présence et conformité du document contrôle à réception	OUI	OUI
Conformité des articles de conditionnement	OUI	OUI
Présence et conformité du relevé de température	OUI	OUI
Présence et conformité du Certificat d'analyses (CoA)	OUI	OUI
Conformité des résultats d'analyse par rapport aux méthodes analytiques et spécifications enregistrées	OUI	NON
Vérification de l'habilité des QP à signer les CoA et Batch Certificate	OUI	OUI
Vérification de l'enregistrement des différents sites de production et de conditionnement	OUI	NON
Contrôle du dispositif antieffraction et validité du Datamatrix	OUI	OUI
Contrôle visuel de l'intégrité de l'échantillon modèle	OUI	OUI

Ces paramètres de contrôles, nécessaires afin d'autoriser la libération de produits pharmaceutiques, sont détaillés au sein des lignes directrices fournies par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) pour répondre aux exigences issues de la directive 2001/83/CE. La Personne Qualifiée aura donc l'obligation de s'assurer que le produit pharmaceutique présente une certification valide, notamment grâce à l'analyse du COA du produit ainsi que de son certificat de lot édité par la Personne Qualifiée ayant réalisé l'activité de certification. Ce certificat sera valide tout au long du circuit du médicament mais pourra être « perdu » si le médicament quitte physiquement les frontières de l'Union Européenne. C'est pourquoi, dans le cadre de produits pharmaceutiques transitant par la Suisse par exemple, une re-certification du lot sera nécessaire afin d'autoriser sa libération. [71]

Par ailleurs, dans le cadre de médicaments fabriqués hors Union Européenne, il sera nécessaire comme l'explique l'annexe 16 des BPF, de réaliser une importation ainsi qu'une certification des produits, considérées par les BPF comme les dernières étapes de fabrication du produit. Pour permettre cette certification et libération de médicaments au statut particulier, des étapes de recontrôle (re-tests) du médicament doivent être réalisées sur le territoire européen. Ces re-tests sont une obligation légale issue de l'article 51(1)(b) de la directive 2001/83/EC qui stipule que dans le cadre de produits fabriqués hors Union européenne et en l'absence d'Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) entre l'Union et le pays tiers, le médicament doit « faire l'objet d'une analyse qualitative complète ainsi que d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou contrôles nécessaires pour garantir la qualité des médicaments conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ». [72]

Ces re-tests permettent ainsi aux laboratoires de garantir la conformité du médicament aux exigences issues de la réglementation ainsi qu'aux obligations issues de leur dossier d'AMM. Ces étapes rallongent ainsi la durée de mise à disposition possible du produit aux patients français et pourront donc dans ce cas, en cas de résultats analytiques non conformes aux attentes ou de délais trop importants, occasionner des tensions ou ruptures de stocks. [72]

3. Les stocks de sécurité pour une meilleure disponibilité des médicaments sur le territoire national

La notion de stock de sécurité est, depuis le décret n°2021-349 du 30 mars 2021 une obligation légale pour tous les laboratoires pharmaceutiques titulaires ou exploitants d'AMM en France. Ces derniers correspondent à la quantité moyenne consommée en 2 mois pour un Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur donné. Selon ce décret, les stocks de sécurité devront être obligatoirement présents physiquement sur le territoire français, pour permettre d'alimenter de manière aisée le marché national. Pour faciliter le stockage ainsi que la distribution de ces produits, ces stocks seront le plus souvent situés dans les entrepôts des dépositaires locaux des laboratoires pharmaceutiques. Ces dépositaires devront être préalablement qualifiés à ces activités de stockage de produits pharmaceutiques ainsi qu'à la préparation de commandes et au transport de médicaments, notamment au travers de la délivrance d'une autorisation d'ouverture par l'ANSM. [55]

Bien que le décret du 30 mars 2021 prévoit l'obligation de la mise en place de stocks de sécurité de 2 mois, l'ANSM peut décider dans certaines situations d'imposer aux laboratoires de modifier ces stocks. Dans ce cas, les autorités pourront demander l'augmentation du stock de 2 à 4 mois de ventes « lorsque la spécialité fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes ». À la suite de cette décision de l'ANSM, le laboratoire exploitant l'AMM de la spécialité concernée dispose de 6 mois afin de mettre en place ce nouveau stock sous peine, en cas non-respect de ce délai légal de sanctions financières de la part de l'ANSM. A la suite de ce décret, est paru sur le site de l'ANSM une liste de 422 spécialités considérées comme MITM nécessitant le doublement du stock de sécurité. Cette liste se base sur une analyse des difficultés d'approvisionnement rencontrés par les laboratoires sur leur portefeuille produit au cours de la période 2019-2020 et a pour vocation d'être révisée tous les 2 ans afin de tenir compte des tensions des divers produits dans le temps. [73]

Par ailleurs, afin de tenir compte des spécificités de chaque médicament commercialisé sur le territoire national et possédant un statut MITM, l'ANSM peut, dans certains cas, autoriser la mise en place de stocks de sécurité inférieurs à 2 mois de vente. Cette dérogation, également prévue par le décret n°2021-349, est accordée par l'ANSM si :

- La durée de conservation de la spécialité est incompatible avec la constitution d'un stock de 2 mois,
- La production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine

- La saisonnalité des besoins de la spécialité
- La spécialité est un gaz à usage médical [55]

Cette notion de stock de sécurité est donc une solution trouvée par l'ANSM afin de garantir la mise à disposition de Médicaments d'Intérêts Thérapeutiques Majeurs sur le marché national sur des périodes dépendantes de la nature du produit ainsi que des besoins du marché national. Ces stocks de sécurité, indispensables pour les MITM, devront être prévus au sein des Plans de Gestion des Pénuries, mesure majeure de la lutte contre les ruptures de médicaments, imposée par le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016. [54]

II. Les Plans de Gestion des Pénuries

Comme nous l'avons vu précédemment, la création de Plans de Gestion des Pénuries est une obligation légale pour les laboratoires exploitants d'AMM ayant pour objectif d'aider les autorités de santé dans leur mission de surveillance et de gestion des ruptures de médicaments et de pénuries sur le marché français du médicament. Les PGP permettent ainsi, pour un médicament d'Intérêt Thérapeutique majeur donné, de tracer les grandes lignes directrices des différentes stratégies de gestion des pénuries et des tensions d'approvisionnement.

Selon le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments, les PGP doivent être rédigés, revus et transmis annuellement par les sites exploitants ou les sites détenteur d'AMM à l'ANSM. Cette rédaction et revue annuelle des PGP est une garantie de l'exactitude des informations transmises à l'ANSM, mais est également la preuve d'un suivi assidu du portefeuille de MITM par les laboratoires pharmaceutiques. Le décret n° 2016-993, renforçant le champ d'action des PGP, établis la nécessité de fournir un certain nombre d'informations à l'ANSM, pouvant être réparties en 5 grandes catégories :

- Informations générales de la spécialité concernée,
- Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock,
- Moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock,
- Mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture de stock ou de rupture effective,
- Historique du PGP. [54]

En outre, l'ANSM, afin de permettre aux titulaires d'AMM et aux entreprises pharmaceutiques exploitant des produits considérés comme MITM de rédiger des PGP les plus complets possible, a publié le 22 juillet 2021 sur son site internet une annexe décrivant les lignes directrices pour l'élaboration des Plans de Gestion des Pénuries. Le PGP, grâce à l'analyse détaillée du circuit du médicament, a ainsi pour objectif de mettre en lumière les éléments de fragilité de la chaîne d'approvisionnement ainsi que d'apporter des « moyens de maîtrise » luttant contre ces risques. [74]

1. Les mesures préventives prévues par les PGP

Les Plans de Gestion des Pénuries prévoient un certain nombre de mesures préventives permettant d'empêcher l'apparition de ruptures de médicaments ou du moins de ralentir au maximum leur survenue. Ces actions, décidées à l'origine d'une tension sur un Médicament D'intérêt Thérapeutique Majeur, peuvent être de plusieurs natures :

- Information du Pharmacien Responsable sur le risque encouru. Ce dernier, aura alors la responsabilité d'évaluer le risque de rupture ou de tension d'approvisionnement et de décider s'il sera nécessaire ou non d'en informer l'ANSM.
- Création d'un stock de réserve de boîtes pour le marché hospitalier, permettant de protéger ce canal de vente prioritaire et d'assurer un approvisionnement de l'hôpital pour une période donnée.
- Renforcement du suivi des futurs approvisionnements ainsi que des commandes de produits destinés au marché national. Dans ce cas, le laboratoire aura pour objectif d'avancer au plus possible ces prochains approvisionnements afin d'éviter au maximum une situation de rupture, synonyme de perte de chance pour les patients.

Ces mesures seront donc décidées dès l'apparition d'une tension d'approvisionnement sur un produit considéré MITM aux yeux du laboratoire pharmaceutique ou de l'ANSM et auront donc pour objectif d'éviter le plus possible une rupture de stock du produit sur le marché national. Dans certains cas, la mise en place de ces leviers de prévention des ruptures de stock et d'optimisation des stocks de médicaments peuvent suffire à éviter une rupture de stock totale sur le marché national. Néanmoins, dans un certain nombre de cas, ces situations de tensions nécessitent l'application de mesures de gestion de l'indisponibilité du médicament. [74]

2. Les mesures de gestion prévues par les PGP

2.1 Les mesures d'information

Dans le cadre de ruptures ou de risques de rupture de stock impactant un Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur, il est nécessaire d'informer dans les plus brefs délais l'ensemble des acteurs du médicament pouvant être impacté par ces indisponibilités. Ainsi, les plans de gestion de pénuries prévoient un certain nombre de solutions permettant de répondre à ce besoin :

- Comme nous l'avons vu précédemment dans ce mémoire, les laboratoires présentent l'obligation de mettre à disposition des patients, ainsi que des professionnels de santé, des moyens d'information des risques pouvant survenir sur les médicaments dont ils ont la charge d'exploitation de l'AMM. Ainsi, comme il est stipulé par le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments, les laboratoires pharmaceutiques devront se doter de « centres d'appel d'urgence permanents ou de tout système équivalent permettant un contact direct » pour les patients et les professionnels de santé. Ces centres seront informés de manière constante des diverses tensions et ruptures survenant au sein du portefeuille de MITM du laboratoire, et auront pour rôle d'orienter le patient et les professionnels de santé tout au long de cette situation de tension générant la meilleure prise en charge possible. Par ces moyens de communication, il sera ainsi possible de maintenir au mieux une continuité thérapeutique et donc de garantir la sécurité des patients. [54]
- Outre l'information pour les professionnels de santé et pour les patients, et depuis le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016, les titulaires d'AMM et les sites exploitants présentent l'obligation de signaler à l'ANSM toute rupture de stock ou risque de rupture de stock pouvant survenir sur l'un des MITM de leur portefeuille. Cette communication à l'ANSM est indispensable pour permettre aux autorités, à la suite de concertations avec le laboratoire pharmaceutique, de trouver les solutions les plus adéquates pour retarder la situation de rupture et éviter au maximum une rupture nationale du médicament. Ces informations sont transmises par les laboratoires à l'ANSM grâce à des déclarations réalisées au sein de la plateforme TrustMed, gérée par l'Agence, mais également grâce aux informations transmises annuellement au sein des PGP. [54]

2.2 Les mesures de contingentement (quantitatif et qualitatif)

Comme l'explique l'ANSM au sein de son Annexe publiée le 22 juillet 2021, décrivant les lignes directrices permettant l'élaboration des Plans de Gestion des Pénuries, la mise en place de contingentements quantitatifs ou qualitatifs sont des solutions pouvant être apportées par les laboratoires pharmaceutiques afin d'endiguer le phénomène des tensions ou des ruptures de médicaments à court et moyen terme. Ces contingentements sont des formes de restriction d'accès au médicament, instaurées par les laboratoires pharmaceutiques en concertation avec l'ANSM, assurant une optimisation des stocks de médicaments. [74]

Dans le cas de risques de ruptures de courte durée affectant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, les laboratoires auront la possibilité de bloquer de manière partielle la distribution du médicament par la mise en place d'un contingentement quantitatif. Par ce contingentement, le laboratoire pharmaceutique limite la vente aux grossistes répartiteurs des médicaments à faible stock, évitant la création de stocks intermédiaires chez chaque grossiste, et donc une répartition non homogène des stocks restants du médicament sur le marché national.

Concrètement, les laboratoires peuvent décider la mise en place de quotas en définissant un nombre d'unités maximum pouvant être commandé par chaque grossiste (appelé Qmax). Cette action de mise en place de quantités maximales par commande se fait le plus souvent en 2 étapes :

- Tout d'abord, un blocage informatique des commandes grossistes est réalisé, permettant d'empêcher toute commande dépassant la quantité maximale décidée par le laboratoire pour chaque grossiste.
- Dans un second temps, le laboratoire devra prendre contact avec le dépositaire local, gérant les stocks physiques de médicaments, afin de lui indiquer la nécessité de suspendre les commandes en cours dépassant la quantité maximale autorisée par la Qmax pour la spécialité concernée.

Outre les mesures de contingentement quantitatif, les laboratoires pourront également décider la mise en place de contingentement qualitatif, plus complexe à appliquer que le contingentement quantitatif et utilisé le plus fréquemment en second recours. Ce contingentement, décidé par les laboratoires pharmaceutiques, avec l'accord de l'ANSM, limite le nombre d'unités distribuées grâce à une restriction de l'usage du médicament. Il peut s'agir d'une restriction à certaines indications ou populations, impliquant une analyse au cas par cas des commandes par les équipes médicales et supply chain des

laboratoires pharmaceutiques. Les critères permettant la définition de cette restriction sont déterminés par le Pharmacien Responsable en collaboration avec l'ANSM sur la base du RCP du produit et de l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques sur le marché. [75]

Ce contingentement, plus complexe à mettre en place implique donc une analyse de l'ensemble des commandes de produits ainsi que la prise de contact du laboratoire avec la pharmacie de ville ou la PUI faisant la demande de traitement. Dans le cadre de contingentement qualitatif, la commande ne sera validée que dans un certain nombre de pathologies décrites au sein du RCP du médicament, pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est possible, ou dans le cadre de risques pour le patient si une interruption intervenait au cours de son traitement. Tout comme le contingentement quantitatif, le contingentement qualitatif induit une optimisation des stocks et est l'un des moyens utilisés pour retarder le plus possible la survenue d'une rupture effective. [75]

2.3 La modification du circuit de distribution et le report sur un autre dosage ou sur une spécialité alternative

Les lignes directrices fournies par l'ANSM décrivent la possibilité pour les laboratoires pharmaceutiques, dans le cadre de tensions ou de ruptures de stocks de MITM, de modifier le circuit de distribution classique du médicament. Classiquement, la vente de produits pharmaceutiques en pharmacie de ville est assurée par les grossistes-répartiteurs qui s'approvisionnent en médicaments par l'intermédiaire du dépositaire local travaillant pour le laboratoire. Cependant, dans certaines situations de tensions empêchant la vente de gros volumes et donc l'approvisionnement des grossistes, les laboratoires pharmaceutiques peuvent décider de continuer à approvisionner le marché de ville de manière ciblée et ponctuelle (dans le cas de réserve en médicament suffisante) par le biais des dépannages. Ces dépannages permettent alors aux laboratoires pharmaceutiques d'instaurer une gestion au cas par cas des commandes de médicaments, en approvisionnant directement les officines passant commandes. La mise en place de dépannages est un autre moyen de gestion utilisable par les laboratoires afin d'optimiser leurs stocks en autorisant la vente de produits (dans la limite des stocks disponibles) pour les officines manifestant un réel besoin pour le traitement.

Outre cette possibilité de dépannage du marché officinal en ville, les laboratoires pharmaceutiques peuvent décider la mise en place d'une réserve de médicaments uniquement destinée au marché hospitalier. Cette réserve hospitalière, permettant d'allouer un nombre d'unités bien défini à l'hôpital. Cette réserve est un moyen pour les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament MITM de garantir un approvisionnement continu du secteur hospitalier, marché considéré prioritaire car ne dépendant pas des grossistes-répartiteurs pour l'approvisionnement en médicament.

Cette réserve implique une utilisation des stocks intermédiaires chez les grossistes-répartiteurs, n'étant plus sous le contrôle du laboratoire, et permettant d'alimenter le marché de ville pendant une période plus ou moins longue et ce malgré une incapacité du laboratoire à fournir les grossistes en médicaments. Cette réserve hospitalière est un moyen employé pour optimiser le plus possible les stocks disponibles aussi bien au niveau du laboratoire qu'au niveau des grossistes, garantissant ainsi un approvisionnement pour une période donnée de ce canal de vente prioritaire.

La modification du circuit de distribution classique du médicament permet d'assurer, aux officines et aux hôpitaux, une continuité thérapeutique pour les patients prioritaires, tout en garantissant un accès à ces traitements pour les indications d'urgence ou pour les patients ne pouvant pas s'orienter vers d'autres alternatives thérapeutiques.

Outre les mesures de contingentement et de modification du circuit de distribution du médicament, l'ANSM impose également aux laboratoires pharmaceutiques de fournir au sein des PGP une analyse des diverses possibilités de report des MITM sur un dosage ou une spécialité alternative. Cette activité, réalisée par les équipes médicales des laboratoires pharmaceutiques, est réalisée en comparant les médicaments commercialisés en France par le laboratoire ainsi que les laboratoires concurrents pour une indication thérapeutique donnée. Cette analyse a pour but d'assurer une continuité thérapeutique pour les patients et est par la suite transmise à l'ANSM. Grâce à cette analyse, l'Agence peut alors prendre contact avec les laboratoires concurrents afin de leur demander des actions, et des garanties pour essayer de mieux pallier à la situation de tension présente sur le marché national.

Ainsi, l'ANSM pourra par exemple informer les laboratoires d'une augmentation des ventes prévisionnelle du fait de ruptures concurrents et de leur demander une augmentation du volume des approvisionnements afin de pallier les effets de cette rupture sur le marché national. Cette communication est l'une des actions découlant des PGP permettant d'éviter le plus possible une pénurie au niveau national. L'ANSM peut également décider, selon les besoins, d'informer le laboratoire apte à proposer une alternative thérapeutique à un produit MITM en rupture sur le marché national, de se préparer à une augmentation des ventes de son produit, pour pallier à la rupture du produit et donc à de possibles diminutions de son stock de sécurité de médicament. Enfin, cette analyse médicale présente au sein des PGP permet à l'ANSM de fournir des recommandations aux professionnels de santé pour les inciter à adapter leurs prescriptions et délivrances de médicaments et faire face au mieux à une rupture de médicaments à l'échelle nationale, ainsi que pour les prévenir des tensions sur le marché français du médicament.

2.4 La remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée ou comparable

Les Plans de Gestion des Pénuries prévoient également en cas de tension ou de rupture de stock, la possibilité pour les laboratoires pharmaceutiques de réaliser une remobilisation des stocks disponibles sur le territoire national mais également des stocks présents dans des pays étrangers. Cette mesure de gestion implique la possibilité, pour les laboratoires pharmaceutiques exploitant ou titulaires d'AMM, d'importer des produits étrangers (après validation de la démarche par l'ANSM). Cette importation de médicaments étrangers est l'un des moyens de gestion utilisé en dernier car très contraignante d'un point de vue légal et logistique. Cette mesure est uniquement appliquée pour les produits ne possédant pas d'alternative thérapeutique et seulement si cet import n'induit aucune tension ou rupture au sein du marché du pays exportateur.

Afin de pouvoir mettre à disposition des patients français des médicaments issus d'une importation de pays étranger, le laboratoire aura l'obligation légale de fournir un médicament comportant des articles de conditionnement en français (emballage secondaire et notice). En effet, selon l'article 63 de la directive 2001/83/CE, pour autoriser la mise en vente sur le marché national d'un produit pharmaceutique importé, ce dernier devra présenter des mentions variables applicables au conditionnement et à la notice du médicament rédigées dans la ou les langues officielles de l'état membre destinataire. Ainsi, dans le cas d'une importation d'un produit étranger ne répondant pas à cette obligation, les laboratoires auront l'obligation de réaliser des étapes de reconditionnement des produits, permettant de remplacer les articles de conditionnement rédigés en langue étrangère par des articles de conditionnement présentant des mentions variables en français. [72]

Par ailleurs, cette décision d'importation au vu des contraintes logistiques et légales qu'elle implique est le plus souvent exceptionnelle et peut-être demandée par les autorités de santé en cas de rupture présentant un risque grave et immédiat pour la santé des patients. Elle intervient uniquement si les alternatives médicamenteuses disponibles dans le pays ne suffisent pas à répondre aux besoins, et si les actions mises en place par l'entreprise pharmaceutique ne permettent pas de résoudre la situation. L'article L5121-33 du Code de la Santé Publique précise que l'importation de médicament, même si cette dernière est demandée par l'ANSM, est faite aux frais de l'entreprise sur la base de la part de marché du médicament au cours des six mois précédant la rupture de stock. Par ailleurs, l'article L5121-33 prévoit qu'afin d'autoriser l'importation de médicaments étrangers, le laboratoire pharmaceutique a pour obligation de remplir et soumettre à l'ANSM une « autorisation d'importation », détaillant les motifs, le nombre d'unités importées ainsi que le pays exportateur du médicament. [76]

Cette demande d'importation est exceptionnelle, permettant de fournir aux patients français des médicaments concernés par les tensions mais initialement prévu pour d'autres pays, mais aussi des produits comparables sous couvert d'une justification par le laboratoire et d'une approbation par l'ANSM. L'importation de médicaments afin de palier à des tensions ou ruptures de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur est une mesure proposée par les PGP initiée uniquement dans les cas les plus graves car complexe à mettre en œuvre pour les laboratoires pharmaceutiques.

3. Les propositions européennes

Comme nous avons pu le voir précédemment dans ce mémoire, les pénuries de médicaments est une problématique impactant la France ainsi qu'un grand nombre de ses voisins européens. Face à ce constat, la Commission Européenne, au travers de son projet de « paquet législatif pharmaceutique » de lutte et plus particulièrement de règlement souhaite imposer aux titulaires d'AMM un certain nombre de moyens de lutte contre ces pénuries à l'échelle inter-union. Ainsi, la Commission Européenne souhaite établir la possibilité pour l'autorité de santé nationale du pays membre ou pour l'EMA, d'imposer aux titulaires d'AMM d'établir pour chaque médicament un « plan de prévention des pénuries » ainsi qu'un « plan d'atténuation des pénuries ». [77]

Ces nouveaux plans de gestion et de prévention des pénuries de médicament imposeraient aux titulaires ou exploitants d'AMM de fournir une analyse détaillée de leur portefeuille, sur le modèle de l'analyse réalisée dans la création des PGP français. Cette analyse aurait donc pour objectif de mettre en lumière les diverses faiblesses présentes au sein du circuit de distribution des médicaments, ainsi que de fournir un ensemble de mesures de gestion et de prévention de ces pénuries à l'échelle européenne. Cette proposition de la Commission Européenne, se basant sur le modèle français des PGP aurait pour but d'obtenir de la part de chaque laboratoire à l'échelle européenne un certain nombre d'informations essentielles, utilisables par l'EMA ainsi que les autorités de santé nationales pour lutter de manière collaborative face aux ruptures dites critiques, pouvant pénaliser les patients européens.

La création de plans européens de prévention et d'atténuation des ruptures permettrait aux laboratoires d'apporter des informations essentielles sur le médicament (nom, forme pharmaceutique, code CIP, ...), mais également de condenser des informations plus pratiques sur le circuit de distribution des médicaments à une échelle européenne, les divers médicaments de substitution disponibles, les parts de marché par pays membre, les prévisions d'approvisionnement et de demande par marché, ... Ces informations, transmises aux autorités de santé auraient pour objectif de faciliter la prévention des pénuries de médicaments à une échelle européenne de manière plus aisée, ainsi que pour l'EMA de

réfléchir en collaboration avec les autorités de santé locales aux moyens de gestion de ces indisponibilités de médicaments de manière plus efficace.

Bien que ce texte soit toujours en cours de discussion au niveau des instances européennes, il apparaît que ces nouvelles propositions permettraient de renforcer de manière notable l'arsenal de lutte contre les pénuries de médicament. Le Sénat, au sein de son analyse de la Proposition de résolution européenne parue le 04 avril 2024, soutient cette initiative d'une meilleure collaboration entre états-membres pour la gestion et la prévention des pénuries de médicaments, tout en identifiant un certain nombre d'axes d'améliorations à ces propositions :

- La nécessité de restreindre le champ des plans de prévention et d'atténuation des pénuries aux médicaments considérés comme critiques par le nouveau règlement européen. En effet, cette restriction permettrait, sur le modèle des PGP français uniquement applicables aux MITM, de concentrer les efforts demandés aux laboratoires uniquement aux médicaments critiques. Cette limite permettrait ainsi d'obtenir de la part des laboratoires pharmaceutiques des analyses beaucoup plus détaillées, ainsi que de faciliter la mise en place de cette nouvelle obligation légale. [22]
- La nécessité de mieux définir le rôle de chaque instance de santé. En effet, afin de fluidifier le contrôle ainsi que la diffusion des informations transmises par les laboratoires, il apparaît comme nécessaire que les responsabilités de contrôle de « la régularité et de la qualité » de ces analyses soient clairement définies. Ainsi, le Sénat propose que le suivi et la validation de ces nouveaux plans européens se retrouve sous l'autorité de l'EMA, afin de permettre aux autorités des états membres de « demander à tout moment les plans de prévention des pénuries et signaler à l'EMA tout manquement ». [25]
- La nécessité de mettre en place des sanctions aux titulaires d'AMM en cas de qualité insuffisante des plans de gestion des pénuries, sur la base des sanctions préexistantes en France, favorisant la réalisation d'un travail de qualité par les laboratoires. [25]

Ces nouveaux plans de prévention ainsi que d'atténuation des pénuries, proposés récemment par la Commission Européenne ouvrent donc la voie à une gestion collaborative des pénuries de médicaments, valorisant les interactions entre états membres, instances européennes et divers acteurs du médicament. Bien qu'étant toujours à l'étude, cette nouvelle réglementation sera très certainement dans les années à venir un texte majeur, notamment pour les sites titulaires ou exploitants d'AMM, apportant de nouvelles responsabilités et obligations à l'échelle européenne dans la gestion des pénuries de médicaments.

III. La communication avec les autorités de santé

La communication avec les autorités de santé et les divers acteurs du circuit du médicament constitue, en France, l'un des axes clés de la lutte contre les pénuries de médicaments. Cette communication entre les divers acteurs s'est renforcée d'année en année, impliquant une multiplication des canaux, mais également du nombre de communications. L'ANSM a en effet enregistré une augmentation des signalements de ruptures de stocks et de risques de ruptures de stocks pour les MITM, passant de 2 446 signalements en 2020 à 3 751 signalements en 2022. En 2022, 2 421 signalements ont nécessité la mise en place de mesures de la part des laboratoires et sous l'influence de l'ANSM : 1 594 pour la mise en place de contingentements quantitatifs et 601 pour la mise en place de stocks de dépannage. Cette augmentation du nombre de signalements révèle la nécessité de la part des autorités d'assurer une solide communication entre les différents acteurs du système de santé. [78]

Pour ce faire, il existe actuellement en France trois outils de communication principaux permettant d'alerter les divers acteurs du médicament sur les tensions et des ruptures de stock : DP-Rupture, Tracstock, et TrustMed.

1. La communication avec les professionnels de santé : DP-Rupture

C'est sur cette volonté d'une communication solide entre autorités de santé, laboratoires pharmaceutiques et acteurs du médicament, qu'est lancé en 2013 l'outil DP-Rupture par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). En 2024, DP-Rupture est implanté dans presque 20 000 officines en France répartis sur tout le territoire national. Cet outil, alimenté par les données fournies par les laboratoires pharmaceutiques, permet aux divers acteurs du système de santé d'obtenir en temps réel des informations sur l'état des stocks des médicaments, et notamment des ruptures d'approvisionnement effectives sur le marché national. [79]

Cet outil a également pour but de permettre aux pharmaciens d'officine et de PUI, de déclarer des ruptures d'approvisionnement par l'intermédiaire de leurs logiciels métier ou directement au travers de la version web du logiciel DP-Rupture. Par ailleurs, une déclaration de rupture d'approvisionnement est automatiquement créée par le logiciel métier utilisé par le pharmacien d'officine dès lors que l'officine ne peut s'approvisionner d'un médicament sur une période de 72 heures. Ces déclarations seront par la suite remontées directement aux laboratoires exploitants ou titulaires d'AMM ainsi qu'à l'ANSM. [80]

En effet, comme le stipule le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain, est considéré comme une rupture d'approvisionnement toute situation au cours de laquelle un pharmacien d'officine ou de PUI se trouve dans l'incapacité de s'approvisionner en médicament pendant 72 heures. À la suite de cette déclaration, volontaire ou automatique de la part des pharmaciens de ville ou hospitalier, le logiciel mettra à disposition des pharmaciens une réponse automatique créée par le laboratoire exploitant le produit. Cette notification permettra ainsi d'apporter un ensemble d'informations au pharmacien déclarant la rupture telles que :

- Les sources et causes de la rupture ou tension d'approvisionnement.
- La date de remise à disposition du produit si cette dernière est connue.
- Les possibilités de report sur d'autres dosages ou formes pharmaceutiques.
- Les éventuelle alternative thérapeutique... [51]

Depuis 2021, le logiciel DP-rupture est accessible aux grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de consulter les dernières informations en lien avec les tensions et ruptures de stocks effectives de médicaments sur le marché français. De plus, comme l'explique la CNOP au sein de sa communication du 29 juin 2022, l'ouverture de DP-rupture aux grossistes a pour objectif de favoriser le partage d'informations entre les divers acteurs afin d'améliorer le suivi des stocks de médicaments et permettant une meilleure anticipation de la disponibilité des produits. [81] C'est pourquoi, afin de favoriser les échanges d'informations l'ensemble des acteurs du médicament, l'ANSM et le CNOP ont signé début 2023 une convention autorisant l'accès au logiciel DP-Rupture aux équipes de l'ANSM. Ce nouveau logiciel permettra ainsi à l'ANSM d'identifier de manière beaucoup plus rapide les prémices de ruptures de médicaments sur le marché national, ainsi que de suivre et quantifier en temps réel l'évolution du phénomène ainsi que son impact potentiel sur la santé publique. [82]

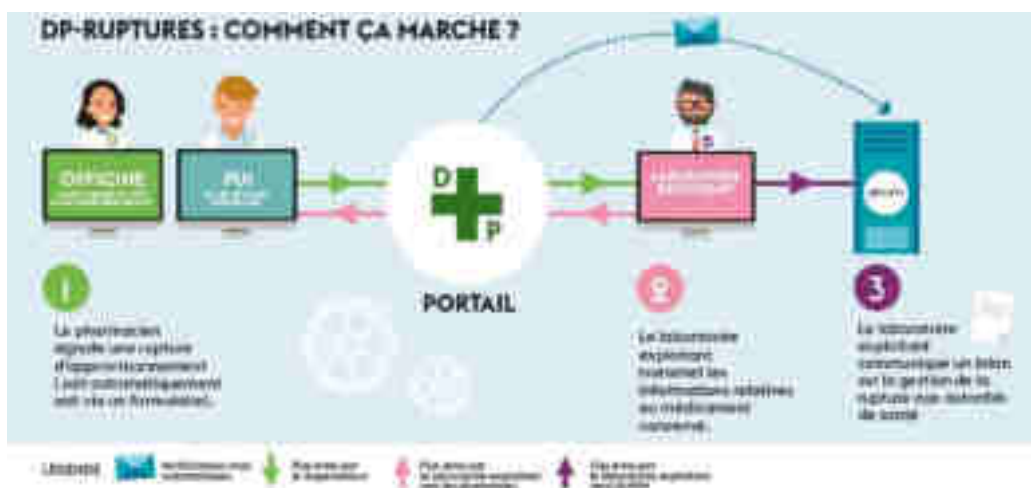


Figure 15: Fonctionnement de la plateforme numérique TrustMed [82]

2. La communication avec l'ANSM : TrustMed

Comme nous l'avons vu précédemment, la communication est l'un des facteurs clés dans la gestion des ruptures de stock. La loi n°2016-41 du 26 janvier 2016, pour une meilleure détection et gestion des pénuries de médicaments en France, impose aux exploitants et titulaires d'AMM d'informer l'ANSM de toute situation de rupture ou de risque de rupture survenant sur tout médicament considéré comme d'intérêt thérapeutique majeur, et ce au travers de la plateforme TrustMed. [51]

TrustMed est une plateforme de déclaration en ligne des tensions et ruptures concernant uniquement des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur, lancée officiellement par l'ANSM le 3 mai 2021. Cet outil numérique, permet aux laboratoires pharmaceutiques de transmettre un ensemble d'informations en lien avec le produit et sa situation, et remplace les fiches de déclarations remplies et transmises jusqu'alors à l'ANSM par les exploitants et titulaires d'AMM. Le lancement de TrustMed en mai 2021 est l'un des moyens trouvés par les autorités de santé pour lutter de manière plus efficace contre les pénuries de médicaments en France en facilitant les échanges entre les acteurs clés de la lutte contre les pénuries. TrustMed se définit ainsi comme un outil permettant aux laboratoires pharmaceutiques de :

- Déclarer, en remplissant un formulaire en ligne, une rupture ou un risque de rupture de stock pour une spécialité pharmaceutique,
- Transmettre des documents en lien avec cette déclaration
- Informer l'ANSM des mesures mises en place ou répondre à une demande de l'Agence de mettre en place des mesures,
- Échanger avec les équipes dédiées de l'ANSM. [83]

Par ailleurs, TrustMed permet de réaliser une déclaration fine des indisponibilités du médicaments en les classant selon leur nature. Ainsi, la déclaration permettra d'apporter les informations nécessaires à l'ANSM afin de l'informer de la nature de l'indisponibilité du médicaments (tension, rupture de stock, rupture d'approvisionnement, ...) mais également d'apporter les mesures décidées par les exploitants et titulaires d'AMM, sur la base de leurs PGP, pour réduire le plus possible l'impact de ces pénuries pour les patients.

Dans le cadre de ces ruptures, le laboratoire aura l'obligation d'avertir au moins 1 mois en amont d'une situation de rupture connue l'ANSM ainsi que de fournir l'ensemble des actions permettant au mieux d'éviter la rupture ou du moins de retarder sa survenue et sa durée. Pour ce faire, les sites

exploitants réalisent des réunions de concertations entre les divers services pouvant agir à leur niveau sur la rupture de médicament et fourniront à la suite de ces échanges une série d'informations à l'ANSM :

- Informations générales sur le produit (nom, forme pharmaceutique, dosage, code CIP, présentation, ...)
- Parts de marché et ventes mensuelles moyennes par canaux
- Evolution prévisionnelle des stocks : date de rupture prévisionnelle ou effective, date prévisionnelle d'approvisionnement.
- Mesures envisagées (selon les informations établies par le PGP) : contingentement quantitatif, qualitatif, réserves hospitalières, ... Pouvant être imposées à l'ANSM au laboratoire si non satisfaisantes selon l'Agence
- Alternatives thérapeutiques, ...

TrustMed est ainsi devenu en quelques années l'un des piliers de la lutte contre les pénuries, utilisé par l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques exploitant des AMM en France. Le rôle central de la plateforme dans la gestion des pénuries de médicament en France, explique également la très forte augmentation du nombre de signalements de ruptures ou de risques de ruptures concernant des MITM observée entre 2017 (871 signalements) et 2022 (3 751 signalements), rendus beaucoup plus aisés par l'utilisation de cet outil numérique. [78]

3. La consolidation des informations transmises à l'ANSM : Tracstock

Lancée fin 2020, la plateforme numérique Tracstock (Traçabilité Risque Anticipation Consolidation des Stocks) est le fruit d'un travail collaboratif entre le GEMME (Association Générique Même Médicament) et le LEMI (Les laboratoires des médicaments d'importation parallèle), ayant pour objectif d'améliorer le partage d'informations entre les autorités et les laboratoires sur l'état des stocks de médicaments MITM ou non destinés au marché français. Tracstock lancée pendant la crise du Covid, se veut une réponse à un besoin de plus en plus important de la part de l'ANSM sur l'état des stocks des laboratoires, en particulier sur certaines classes de médicaments. Au cours de l'épidémie de Covid-19, ce besoin était particulièrement important sur les produits de réanimation notamment, fortement utilisés dans le cadre d'hospitalisation des patients présentant des formes graves de la Covid-19. [84]

Tracstock fournit à l'ANSM un suivi automatique des stocks agrégés d'une spécialité donnée à l'échelle nationale. Ces stocks sont l'addition des ressources en médicaments un instant donné de l'ensemble des titulaires ou exploitants d'AMM de la spécialité en France, permettant aux autorités de santé d'obtenir une vision d'ensemble de la disponibilité des médicaments sur le marché national. Tracstock fonctionne donc sur une agrégation d'informations, renseignées au sein de l'outil par les laboratoires pharmaceutiques, sur les stocks présents pour un médicament donné, ainsi que sur les approvisionnements à venir. Ce renseignement d'informations est réalisé par l'ensemble des laboratoires sur demande de l'ANSM, et permet à l'Agence d'obtenir une vision la plus complète possible de la disponibilité d'un produit sur le marché. L'agrégation des données est donc un moyen trouvé par les autorités de santé pour réfléchir et appliquer des mesures préventives en amont de tensions nationales. Par ce pilotage, l'ANSM peut ainsi proposer une série d'actions aux divers laboratoires afin d'éviter ou de retarder le plus possible une situation de rupture sèche d'un médicament donné. [85]

Contrairement à la plateforme TrustMed, uniquement dédiée aux déclarations de tensions ou de ruptures concernant des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur, Tracstock permet à l'ANSM de se renseigner sur l'ensemble des médicaments, MITM ou non. Par ailleurs, Tracstock est un outil quantitatif, permettant de chiffrer les stocks inter-laboratoires disponibles pour une molécule donnée, et complémentaire de la plateforme TrustMed, qui permet la transmission d'informations qualitatives sur les causes et solutions apportées aux situations d'indisponibilité de médicaments. L'utilisation conjointe de ces deux outils apporte à l'ANSM une vision plus globale sur les actions prioritaires à instaurer afin de lutter de manière la plus efficace possible contre les pénuries de médicaments. [85]

4. Une communication internationale sur les pénuries, les propositions de la Commission européenne

La Commission Européenne, au sein de son projet de pilotage de la lutte contre les pénuries de médicaments à l'échelle européenne souhaite également améliorer la communication entre les divers acteurs du médicament. C'est pourquoi, dans sa proposition de règlement du 26 avril 2024, la Commission Européenne statue sur la nécessité de renforcer la communication entre les divers acteurs de la lutte contre les pénuries de médicaments à l'échelle européenne. Pour ce faire, l'UE souhaite imposer d'ici le mois de février 2025, une obligation pour les titulaires d'AMM de fournir aux autorités compétentes des États membres et à l'EMA différentes informations permettant d'apprécier le risque de pénurie et d'y répondre, au travers des plans d'anticipation et de prévention des pénuries, mais également par l'utilisation de nouveaux outils de communication européens. [77]

Ces mesures de déclarations d'informations à l'EMA seraient alors obligatoires pour les titulaires et exploitants d'AMM au sein des divers pays membres de l'Union mais s'étendraient également aux « grossistes et autres personnes physiques ou morales autorisées ou habilitées à délivrer au public des médicaments » qui pourront signaler, le cas échéant, la pénurie d'un médicament à l'autorité compétente de l'État membre concerné. Cette proposition, fortement soutenue par le Sénat français serait une réponse à la nécessité d'une meilleure coordination des actions de lutte contre les pénuries de médicaments à l'échelle européenne, notamment dans le cadre de ruptures dites critiques. [25] La Commission Européenne, liste une série d'informations pouvant être communiquées à l'EMA dans le cadre de pénuries de médicaments critiques, telles que :

- Une description détaillée du médicament, sur la base des déclarations française au sein de la plateforme Trustmed présentant le nom de la spécialité, son dosage, sa forme pharmaceutique, ...
- Une liste des mesures de prévention et de gestion de l'indisponibilité du médicament, proposée par le laboratoire sur la base des plans de prévention et d'atténuation des ruptures préalablement édités
- Ainsi que l'ensemble des informations annexes pouvant permettre une meilleure appréciation de la situation par les autorités : parts de marché dans chaque état membre, état des stocks et prévisions de ventes, date du prochain approvisionnement, ...

Afin de permettre une coordination la plus efficace possible entre les divers pays membres, plusieurs acteurs européens représentant l'industrie pharmaceutique tels que Medecines for Europe et l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) alertent sur la nécessité de proposer des outils de centralisation des déclarations, qui conjugués à ces nouveaux outils de communication proposés par la Commission ANSM, permettraient d'éviter la multiplication des déclarations auprès des diverses autorités de santé. Sur cette même volonté de simplification des flux d'informations, la Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU), préconise d'utiliser le système européen de vérification des médicaments (système EMVS) pour suivre l'offre et la demande de médicaments. Le système EMVS, utilisé à ce jour afin de lutter contre la falsification de médicaments, est une base de données contenant de nombreuses informations sur les médicaments, notamment de sérialisation, qui présenterait un certain nombre d'avantages, notamment en permettant d'obtenir un grand nombre d'informations sur le médicament de manière automatique (nom, forme pharmaceutique, présentation, ...). [86]

Cette proposition de règlement européen, étant pour l'instant en cours d'élaboration, ouvre la voie à de nouveaux flux de communication inter-états, permettant de lutter à plus grande échelle contre les pénuries de médicaments. Cette proposition de nouveaux flux de communication, incluse au sein du « paquet législatif européen », est une avancée majeure aussi bien pour les autorités de santé que pour l'ensemble des acteurs du médicament en Europe. Il sera néanmoins nécessaire à court et moyen terme de réfléchir aux moyens à mettre en œuvre afin d'appliquer ces mesures, et de définir de manière fine les responsabilités des divers acteurs du médicament.

CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, le phénomène de pénuries de médicaments n'a cessé de prendre de l'ampleur en France, mais aussi en Europe. Cette situation peut s'expliquer par de nombreux facteurs tels que la croissance démographique couplée au vieillissement des populations notamment européennes, mais également par la délocalisation de la production pharmaceutique ou le changement de stratégie financière des grands groupes pharmaceutiques s'opérant depuis une dizaine d'années. Il apparaît donc, à la suite de cette étude, que les ruptures de médicaments sont la conséquence d'un ensemble de facteurs fragilisant le circuit du médicament. Tous ces facteurs, pouvant s'additionner les uns aux autres expliquent les difficultés rencontrées par les autorités de santé ainsi que par l'ensemble des acteurs du médicament dans la lutte contre les pénuries de médicaments. Bien que devenue de plus en plus fréquente au cours des dernières années, la question des pénuries de médicaments est prise au sérieux par l'ANSM qui depuis une dizaine d'années développe un arsenal législatif pour lutter contre ce fléau.

Ainsi, depuis les prémices de la législation sur les ruptures de médicaments en 2004, obligeant les laboratoires pharmaceutiques à avertir les autorités de santé de ruptures de stock de médicaments, l'ANSM n'a de cesse de renforcer la pression exercée sur les laboratoires pharmaceutiques afin de garantir une disponibilité du médicament sur le marché français. De nos jours, l'ensemble des acteurs du médicament sont impliqués dans la lutte contre les pénuries, notamment les entreprises exploitantes d'AMM et les grossistes-répartiteurs qui voient leurs obligations légales s'alourdir au fil des ans. La loi 2016-41 du 26 janvier 2016, imposant l'établissement de listes de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur ainsi que la mise à disposition de Plans de Gestion des Pénuries pour ces médicaments est le parfait exemple de cette volonté de responsabiliser les laboratoires et l'ensemble des acteurs du médicament. Néanmoins, malgré la mise en place de ces nouvelles obligations encadrant ces différents acteurs, le nombre de signalements de ruptures de stocks et de risques de ruptures de stocks ne cesse d'augmenter.

Afin de répondre à ce phénomène croissant, l'ANSM a œuvré au renforcement des obligations légales des exploitants pharmaceutiques, notamment par le décret n°2021-349, imposant désormais aux exploitants la mise en place de stocks de sécurité, de renforcement du champ d'action des PGP et proposant de développer les moyens de communication entre les divers acteurs. Cette volonté d'étendre la communication sur les situations d'indisponibilités du médicament transparaît dans le lancement en 2021 de la plateforme de déclaration TrustMed, mais également dans la démocratisation des outils Tracstock et DP-ruptures, désormais centraux dans la lutte contre les pénuries.

Cette volonté de la part de l'Etat de durcir la lutte contre les pénuries de médicaments est également visible au sein des nouveaux projets à l'étude à ce jour. Le plan de relance France 2023 ainsi que la nouvelle feuille de route 2023-2027 sont autant de propositions de la part de l'Etat pour résoudre le problème des ruptures de médicaments sur le long terme. Ces projets, notamment au travers de projets de relocalisation de la production pharmaceutique sur le territoire français ou par la création du « plan blanc du médicament », proposent de nouveaux axes de lutte contre les pénuries, œuvrant à une sécurité pérenne de l'approvisionnement du médicament.

Face à ces situations d'indisponibilité du médicament touchant également nos voisins européens, l'UE a également, depuis 2023, fait des pénuries de médicaments l'un de ces projets prioritaires de santé publique. C'est sur cette lancée que fut proposé en 2023 le « paquet législatif européen », qui au travers d'un projet de règlements et de directives européennes, souhaite engager les forces communes des pays membres l'UE dans la lutte. Ces nouvelles propositions, s'articulant autour d'une politique de relocalisation de la production pharmaceutique au sein de l'espace européen, mais également de renforcement de la coopération et de la communication inter-état, seront à suivre dans les années à venir. Bien que ces textes soient toujours en discussion, des projets concrets voient déjà le jour tel que le lancement de la future plateforme de déclaration des ruptures pilotée par l'EMA d'ici février 2025. L'ensemble de ces actions, décidées ou à venir, illustre la volonté de la part des instances de santé de trouver dans les années à venir les solutions permettant de lutter de manière pérenne contre les pénuries de médicaments en France, mais aussi en Europe.

Pour conclure, ces situations d'indisponibilités du médicament, s'imposant au fil des années comme un facteur de tension majeur dans le parcours de soin des patients, restent donc à ce jour toujours un défi à relever pour l'ensemble des acteurs du médicament. Bien que de nombreux axes de lutte aient été élaborés au cours des années, il paraît essentiel de poursuivre la recherche et l'application de mesures pour assurer un accès constant et sécurisé des médicaments à tous les patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Pénurie de vaccins contre la bronchiolite », Sénat. Consulté le: 19 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2023/qSEQ231209516.html>
- [2] « Commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française », Sénat. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/travaux-parlementaires/structures-temporaires/commissions-denquete/2022-2023-ce-penurie-de-medicaments.html>
- [3] Académie nationale de Pharmacie, « ALERTE PÉNURIES Notre approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux exige d'urgence une coordination au niveau de l'État ».
- [4] « Actualité - Plan hivernal : point de situation sur l'approvisionnement des médicaments majeurs de l'hiver », ANSM. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/plan-hivernal-point-de-situation-sur-lapprovisionnement-des-medicaments-majeurs-de-lhiver>
- [5] « Infographie: Les pénuries de médicaments s'aggravent en Europe », Statista Daily Data. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/32334/penuries-medicaments-europe>
- [6] « Pénuries de médicaments : comment les réduire ? » Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/penuries-de-medicaments-comment-les-reduire>
- [7] « Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 28 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047293602
- [8] « Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032481760/2016-05-01
- [9] « Section 2 : Pharmaciens responsables et pharmaciens délégués (Articles R5124-16 à R5124-41) - Légifrance ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190683/
- [10] « Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments », ANSM. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
- [11] M. du travail, de la santé et des solidarités, M. du travail, et de la santé et des solidarités, « Le circuit de distribution du médicament en France », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
- [12] « Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament ». Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/index.php/presse/vulnerabilite-de-la-chaine-dapprovisionnement-du-medicament>
- [13] « Ruptures de stock de médicaments : état des lieux en Europe et recommandations », VIDAL. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30650-ruptures-de-stock-de-medicaments-etat-des-lieux-en-europe-et-recommandations.html>
- [14] « Pénuries de médicaments et de vaccins, Résultats de l'enquête réalisée en décembre 2018 par l'Institut BVA pour France Assos Santé », France Assos Santé. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.france-assos-sante.org/publication_document/penuries-de-medicaments-et-de-vaccins-resultats-de-lenquete-realisee-en-decembre-2018-par-linstitut-bva-pour-france-assos-sante/
- [15] « CE Pénurie de médicaments : compte rendu de la semaine du 15 mai 2023 », Sénat. Consulté le: 27 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230515/ce_penurie.html
- [16] La Ligue Contre le Cancer, « LES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS CONTRE le CANCER COMPROMETTENT SA GUÉRISON. AVEC la LIGUE CONTRE LE CANCER, MOBILISONS-NOUS ! » 2022.
- [17] « Article R5124-49-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960

- [18] M. du travail, de la santé et des solidarités, M. du travail, et de la santé et des solidarités, « Rupture d’approvisionnement d’un médicament », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/rupture-d-approvisionnement-d-un-medicament>
- [19] « World - Données démographiques - Exploration par lieu - Data Commons ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://datacommons.org/place/Earth?category=Demographics&hl=fr>
- [20] « Vieillesse et santé ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [21] « Consommation des médicaments : âge, sexe, quel profil type ? - data.gouv.fr ». Consulté le: 19 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/consommation-des-medicaments-age-sexe-quel-profil-type/>
- [22] « Ayushman Bharat – Mission nationale de protection de la santé | Portail national de l’Inde ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.india.gov.in/spotlight/ayushman-bharat-national-health-protection-mission>
- [23] www.ETHealthworld.com, « Budget 2020 : Healthcare gets Rs 69,000 crore; Rs 6,400 crore for Ayushman Bharat - ET HealthWorld », ETHealthworld.com. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/policy/budget-2020-healthcare-gets-rs-69000-crore-rs-6400-crore-for-ayushman-bharat/73833215>
- [24] « La place de la France dans la production de médicaments ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-place-de-la-france-dans-la-production-de-medicaments>
- [25] « Proposition de résolution n°2904 ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2904_proposition-resolution-europeenne
- [26] « EU Product Release - Eurofins Scientific ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins.com/biopharma-services/product-testing/services/biopharma-product-testing-services/quality-control/eu-product-release/>
- [27] « N° 2046 - Rapport sur la place des biotechnologies en France et en Europe (M. Jean-Yves Le Déaut) ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2046-01.asp>
- [28] « La production pharmaceutique c’est quoi ? » Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-c-est-quoi>
- [29] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. ANNEXE 1 : FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES ». mai 2024.
- [30] « Pénurie de médicaments : Trouver d’urgence le bon remède - Rapport », Sénat. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1.html>
- [31] LEEM, « ATELIER D’INFORMATION PRESSE RUPTURES DE STOCK ET D’APPROVISIONNEMENT ». 20 mai 2014.
- [32] « Le programme PHARE - Ministère du travail, de la santé et des solidarités ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/performance-des-etablissements-de-sante/phare-11061/>
- [33] D. A et D. A, « Présentation du Comité économique des produits de santé - CEPS », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/presentation-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps>
- [34] « Le commerce extérieur de médicaments | Leem ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-commerce-exterieur-de-medicaments>

- [35] E. Commission, « Importations parallèles (commerce parallèle) - Concurrences ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.concurrences.com/fr/dictionnaire/Commerce-parallele-importations>
- [36] A. Cette, « MISE EN APPLICATION AU SEIN D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE EXPLOITANT DE LA REGLEMENTATION SUR LES PENURIES DE MEDICAMENTS EN FRANCE », Thèse d'exercice, Faculté de Pharmacie Aix/Marseille, 2022.
- [37] « Libre circulation des marchandises | Fiches thématiques sur l'Union européenne | Parlement européen ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/38/libre-circulation-des-marchandises>
- [38] « Règlement (CE) n° 726/2004 Parlement européen et du Conseil, 31-03-2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments | Lexbase », Lexbase éditeur juridique. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lexbase.fr/texte-de-loi/reglement-ce-n-7262004-parlement-europeen-et-du-conseil-31032004-etablissant-des-procedures-communau/L1989DYC.html>
- [39] M. du travail, de la santé et des solidarités, M. du travail, et de la santé et des solidarités, « Procédure d'AMM nationale », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-d-amm-nationale>
- [40] « Procédure de reconnaissance mutuelle - Ministère du travail, de la santé et des solidarités ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-de-reconnaissance-mutuelle>
- [41] M. du travail, de la santé et des solidarités, M. du travail, et de la santé et des solidarités, « Procédure d'AMM décentralisée », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/procedure-d-amm-decentralisee>
- [42] « Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain », ANSM. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
- [43] « Règlement délégué (UE) 2021/756 de la Comm... - Strada lex Europe ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.stradalex.eu/fr/se_src_publ_leg_eur_jo/toc/leg_eur_jo_1_20210510_162/doc/joue_2021.162.01.0001.01
- [44] « Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament », Sénat. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-737.html>
- [45] Dr. Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie et Dr. Aquilino Morelle, « Enquête sur le MEDIATOR® ». Inspection générale des affaires sociales RM2011-001P, janvier 2011.
- [46] *LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1)*. 2011.
- [47] « Article L5124-17-2 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930461
- [48] « Article L5421-8 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025095822/2012-07-21
- [49] *Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain*. 2012.

- [50] « Article R5124-48-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308954
- [51] *LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1)*. 2016.
- [52] « Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850
- [53] « Article L5121-32 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920920/2016-01-28
- [54] *Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments*. 2016.
- [55] *Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national*. 2021.
- [56] « Actualité - Disponibilité des médicaments : l'ANSM publie les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries », ANSM. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-lansm-publie-les-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries>
- [57] « Article L5312-4-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703318
- [58] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières ». août 2022.
- [59] « France 2030 : un plan d'investissement pour la France | economie.gouv.fr ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/france-2030>
- [60] « Reconquête sanitaire, un plan de relocalisation des médicaments essentiels ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/reconquete-sanitaire-plan-relocalisation-medicaments-essentiels>
- [61] « Projet de loi de financement de la sécurité sociale n°1682 - 16e législature - Assemblée nationale ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1682_projet-loi
- [62] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « FEUILLE DE ROUTE 2024-2027 : GARANTIR DES MÉDICAMENTS ET ASSURER À PLUS LONG TERME UNE SOUVERAINETÉ INDUSTRIELLE ». 21 février 2024.
- [63] « Le Parlement adopte sa position sur la réforme pharmaceutique de l'UE | Actualité | Parlement européen ». Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/news/fr/press-room/20240408IPR20308/le-parlement-adopte-sa-position-sur-la-reforme-pharmaceutique-de-l-ue>
- [64] « Législation pharmaceutique de l'Union européenne », European Commission - European Commission. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_23_1843
- [65] M. J. de Mire, « 03/02/2023 - Comité de pilotage Médicaments », Presse - Ministère des Finances. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://refonte-bercy.epresspack.online/03022023-comite-de-pilotage-medicaments/>
- [66] « Union européenne et pénuries de médicaments (exposé des motifs) », Sénat. Consulté le: 1 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/leg/exposes-des-motifs/ppr23-509-expose.html>
- [67] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication de médicament à usage humain. Annexe 16 : Certification par une personne qualifiée et libération des lots ». mai 2024.
- [68] *Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits*.

- [69] « Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés - Légifrance ». Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024315056>
- [70] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain ». 25 mars 2014.
- [71] « Libération des lots pour les produits biologiques à usage humain : vaccins, sang et dérivés du plasma - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM », Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/omcl/batch-release-for-human-biologicals-vaccines-blood-and-plasma-derivatives>
- [72] *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*
- [73] « Actualité - Stock minimal de sécurité augmenté à 4 mois pour 422 médicaments », ANSM. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/stock-minimal-de-securite-augmente-a-4-mois-pour-422-medicaments>
- [74] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ». 22 juillet 2021.
- [75] Conseil de l'ordre des pharmaciens fabricants et répartiteurs, « Procédure de contingentement : Grandes lignes ». 8 avril 2024. J.-C.
- [76] « Article L5121-33 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397703
- [77] *Proposition de RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et établissant des règles régissant l'Agence européenne des médicaments, modifiant le règlement (CE) n° 1394/2007 et le règlement (UE) n° 536/2014 et abrogeant le règlement (CE) n° 726/2004, le règlement (CE) n° 141/2000 et le règlement (CE) n° 1901/2006.* 2023. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0193>
- [78] « Médicaments ayant fait l'objet d'un signalement de rupture ou de risque de rupture de stock », ANSM. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-ayant-fait-lobjet-dun-signalment-de-rupture-ou-de-risque-de-rupture-de-stock>
- [79] « Les grandes dates », CNOP. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/le-dossier-pharmaceutique/les-grandes-dates>
- [80] « Le DP en pratique - Officine », CNOP. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/le-dp-en-pratique-officine>
- [81] « Le DP en pratique - Distribution en gros », CNOP. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/je-suis-pharmacien-de-la-distribution-en-gros/mon-exercice-professionnel/le-dp-en-pratique-distribution-en-gros>
- [82] « CNOP Cahier thématique n°22 : Ruptures d'approvisionnement des produits de santé », calameo.com. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002449395bddf6af6ab4b>
- [83] « Actualité - Le 3 mai, l'ANSM lance Trustmed, plateforme dédiée à la déclaration des ruptures de stock des MITM », ANSM. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm>

- [84] « Médicaments : décoder les infos pour rétablir la vérité | Leem ». Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/medicaments-decoder-les-infos-pour-retablir-la-verite>
- [85] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, « Comité d’interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments – 2021-02 Séance du vendredi 30 avril 2021 à 15h30 (par téléconférence) ». février 2021.
- [86] « PGEU statement on the potential use of the data contained in the EMVS to monitor shortages », PGEU. Consulté le: 15 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pgeu.eu/publications/pgeu-statement-on-the-potential-use-of-the-data-contained-in-the-emvs-to-monitor-shortages/?lang=fr>

Résumé de la Thèse

GRIGGIO Thomas

RUPTURES DE MEDICAMENTS ET PLAN DE GESTION DES PENURIES

Date et lieu de la soutenance

Vendredi 25/10/2024, Faculté de Pharmacie, 74 Rte du Rhin, 67400 Illkirch-Graffenstaden

Résumé

Les pénuries de médicaments sont un phénomène complexe aux causes multiples, affectant tant le quotidien des patients que celui des professionnels de santé en France et en Europe. La croissance de la demande mondiale en médicaments, la délocalisation massive et la complexification de la production pharmaceutique, ainsi que le changement du modèle économique du médicament, sont autant de grands facteurs de pénuries, qui appellent les états à fournir des solutions durables face à ces phénomènes.

Depuis plus de dix ans, les autorités de santé françaises et européennes ont renforcé leur cadre législatif pour mieux répondre aux besoins des usagers. En France, la loi n° 2016-41 a ainsi instauré la notion de Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), imposant aux laboratoires pharmaceutiques de nouvelles obligations, dont la mise en place de Plans de Gestion des Pénuries. Ces plans, qui détaillent les mesures de prévention et de gestion des ruptures, tout en fournissant aux autorités les informations nécessaires pour un suivi optimal des stocks sur le territoire national, s'accompagnent d'outils de communication comme les plateformes Trustmed, Tracstock, et DP-Ruptures.

Plus récemment, des initiatives telles que le plan France 2030, visant à relocaliser la production pharmaceutique, ainsi que le projet de paquet législatif européen en cours d'élaboration, témoignent d'une volonté accrue de prévenir et de mieux gérer ces pénuries à l'échelle nationale et internationale. Malgré les efforts déployés, il reste essentiel de poursuivre l'élaboration et la mise en œuvre de mesures pour garantir un accès continu et sécurisé aux médicaments pour tous les patients.

Mots clés

Médicament, Ruptures, MITM, PGP, Gestion

Thesis Summary

GRIGGIO Thomas

DRUG BREAKDOWN AND SHORTAGE MANAGEMENT PLAN

Date and place of defence

Friday 25/10/2024, Faculty of Pharmacy, 74 Rte du Rhin, 67400 Illkirch-Graffenstaden

Summary

Drug shortages are a complex phenomenon with multiple causes, affecting both the daily lives of patients and health professionals in France and Europe. The growth of global demand for medicines, massive relocation and complexification of pharmaceutical production, as well as changes in the drug economy model are major factors of shortages, calling on governments to provide sustainable solutions to these phenomena.

For more than ten years, the French and European health authorities have strengthened their legislative framework to better meet the needs of users. In France, the law n° 2016-41 has thus introduced the notion of Major Therapeutic Drug (MITR), imposing new obligations on pharmaceutical laboratories, including the implementation of Shortage Management Plans. These plans, which detail the measures for the prevention and management of ruptures, while providing the authorities with the information necessary for an optimal monitoring of stocks on national territory, are accompanied by communication tools such as Trustmed platforms, Tracstock, and DP-Ruptures.

More recently, initiatives such as the France 2030 plan to relocate pharmaceutical production and the draft EU legislative package currently being developed, demonstrate an increased commitment to prevent and better manage these shortages at national and international levels. Despite these efforts, it remains critical to continue developing and implementing measures to ensure continued and secure access to medicines for all patients.

Keywords

Drug, Breakouts, MITM, PGP, Management