

APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS

Origines des ruptures et mesures proposées

- Un marché “multi-source” avec la concurrence saine des médicaments génériques **permet de prévenir les ruptures**
- Les risques de rupture augmentent lorsque le marché repose **sur un nombre limité de laboratoires**
- Les baisses de prix et la hausse des coûts liés aux exigences réglementaires croissantes réduisent **la possibilité de développement ou le maintien de la spécialité générique sur le marché**
- Des pénalités accroissent le risque pour les titulaires d’AMM, réduisant les incitations **afin de maintenir les spécialités sur le marché**
- Une communication alignée entre les autorités et les laboratoires peut aider **à prévenir les ruptures**
- **Un dialogue continu entre les laboratoires et les autorités** est nécessaire
- **Une coopération européenne** est nécessaire pour trouver des solutions qui traiteront les causes originelles des ruptures et non seulement leurs effets.

Qu’est-ce qu’une rupture ?

On parle de rupture lorsqu’une pharmacie d’officine ou une pharmacie à usage intérieur d’un établissement de santé (PUI) est dans l’incapacité de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Les ruptures peuvent avoir des conséquences néfastes pour le patient, d’autant plus lorsqu’il s’agit d’un médicament dit d’intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Quels sont les différents types de rupture ?

- **Rupture de disponibilité des médicaments chez le fabricant** - on parle alors de **rupture de stock**. La rupture de stock est une rupture d’amont sur la chaîne de fabrication du médicament : soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit le médicament est fabriqué, mais son contrôle n’est pas totalement conforme aux normes de qualité exigées. Il ne sera pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution.
- **Rupture dans la chaîne d’approvisionnement** rendant momentanément impossible la délivrance du médicament au patient par son pharmacien - il s’agit ici d’une rupture d’approvisionnement. La rupture d’approvisionnement se produit, quant à elle, en aval de cette même chaîne : le médicament fabriqué ne peut pas être distribué dans toutes les pharmacies.

Quels sont les produits concernés par les ruptures ?

Selon l’Académie de Pharmacie, 62 % des ruptures hospitalières concernent les antibiotiques, les produits d’anesthésie et les traitements d’oncologie.

Quelles sont les causes des ruptures ?

Les causes des ruptures sont multifactorielles et mondiales.

- **Mondialisation de la fabrication de principes actifs et raréfaction des fournisseurs de matières premières** : Concentration des acteurs du fait de contraintes économiques et environnementales. Les normes européennes ont beaucoup augmenté pour la protection des opérateurs et de l'environnement. Dans le même temps, les prix des médicaments ont beaucoup baissé.
- **Difficultés liées à la production** notamment à des retards de fabrication, perte de savoir-faire, incident de production, capacité de production insuffisante.
- **Augmentation et instabilité de la demande** dans certaines zones géographiques qui met en tension une production globalisée, depuis 2013 notamment. Les stocks sont en tension.
- **Contraintes économiques et pression constante sur les dépenses de santé** ont amené certaines firmes pharmaceutiques à prendre de décisions stratégiques conduisant à l'arrêt de commercialisation de médicaments (=> résultat de la conjugaison des réductions des prix en vue d'une réduction des dépenses de l'état et des organismes d'assurance maladie et de l'augmentation des contraintes réglementaires et des normes techniques et environnementales).

Est-ce un sujet spécifique à la France ?

Non, il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur au niveau européen et même international qui préoccupe et mobilise l'ensemble des intervenants, des patients aux professionnels de santé sans oublier les agences de santé et les industriels. Pour traiter les causes originelles des ruptures, une coopération européenne doit être menée.

Quelles sont les actions des industriels pour limiter les ruptures et leurs impacts pour les patients ?

Les industriels ont d'ores et déjà mis en place des plans de gestion des pénuries (PGP) qui intègrent notamment des mesures de suivi de leurs stocks afin d'anticiper les risques de rupture. En France, ils collaborent avec l'ANSM, l'informent des risques de ruptures et proposent des mesures alternatives. Tous les efforts sont faits pour limiter et anticiper les ruptures lorsque cela est possible.

Quelles ont été les actions mises en place par les industriels dans le cadre des ruptures de corticoïdes ?

Les ruptures d'approvisionnement sur les corticoïdes, spécialement sur les spécialités à base de Prednisone et de Prednisolone, sont liées à une problématique industrielle. Dès que les laboratoires ont constaté les premières difficultés, ils se sont mobilisés pour réduire l'impact de ces difficultés. Ils ont recherché des sites alternatifs de fabrication ou de conditionnement. Ces sites sont maintenant actifs et permettent de renforcer l'approvisionnement. Ils ont mis tout en œuvre pour résoudre les problèmes techniques rencontrés et ont largement investigué les possibilités d'importation. Malheureusement, pour les spécialités concernées, l'offre de spécialités européennes était très limitée (différence de dosage et de présentation).

Pourquoi les ruptures se sont-elles multipliées ces dernières années ?

Il faut souligner l'effet déclaratif : depuis 3 ans, l'obligation de déclaration permet de mieux mesurer l'ampleur du phénomène qui pouvait être sous-estimé jusqu'alors.

La chaîne de fabrication du médicament est une chaîne très technique et complexe qui est en tension de plus en plus forte depuis quelques années.

- La fabrication du principe actif ne se fait généralement que dans un ou deux sites, souvent en Asie.
- La fabrication du médicament est une étape de plus en plus tendue car la demande mondiale a beaucoup augmenté ces dernières années. (vieillesse de la population, augmentation des maladies chroniques, mise au point de nouveaux traitements ...)
- Les exigences de sécurité et de qualité et les contraintes environnementales augmentent et accentuent la tension.

Pourquoi n'y a-t-il pas de site back-up pour chaque spécialité ?

On a assisté ces dernières années à la concentration des sites de fabrication aussi bien pour les principes actifs que pour les produits finis. Il est difficile dans ces conditions d'avoir des sites de secours pour chacun des médicaments.

Que proposent les industriels ?

Il n'y a pas une solution unique. Une série de mesures coordonnées sont nécessaires qui peuvent impacter l'ensemble des acteurs.

1) Communication

- **Optimiser le partage d'information et la communication précoce entre les acteurs** – industriels, autorités, professionnels de santé et patients - afin de mettre à disposition toute information concernant la rupture : cause, nombre de laboratoires concernés (la part de marché touchée), état de stocks d'urgence et son évolution pendant la crise, durée potentielle de la rupture...
- **Poursuivre les échanges** entre les autorités et les industriels sur le dispositif PGP (Plan de Gestion des Pénuries) mis en place dès janvier 2017 pour mesurer l'efficacité de la mesure et la rendre plus performante. Une réflexion commune sur la nécessité d'une harmonisation de cet outil a déjà démarré entre les industriels et l'ANSM.
- **Mettre en place une surveillance de la couverture des besoins en certains MITM à haut risque** pour identifier les produits, le nombre d'acteurs, l'historique des causes de ruptures et difficultés d'approvisionnement et définir l'outil de suivi régulier des stocks sous la responsabilité des laboratoires concernés.

2) Champ réglementaire

- **respecter les délais d'enregistrement** (octroi des AMMs et approbation des variations des AMMs)
- **promouvoir une flexibilité réglementaire et instaurer des procédures d'enregistrement accélérées** pour les produits en pénurie et l'allègement de certains requis, sans aller à l'encontre de la qualité exigée bien évidemment. Exemple de ralentissement : nécessité de produire 3 lots industriels pour la validation ; ou encore, l'implémentation d'une adaptation/modification de ligne de production sur un site industriel ne peut être réalisée que lorsque tous les pays concernés ont validé la modification et ce processus d'implémentation peut durer plusieurs mois voire plusieurs années.
- **Accroître la flexibilité avec la mise en place de packs multilingues**
- **Accroître la prévisibilité réglementaire.**

3) Au niveau industriel

- **Proposer des mesures incitatives pour rapatrier la production en Europe de PA et de PF** en prévoyant un investissement pour intégrer les surcoûts liés par exemple aux contraintes

environnementales. Actuellement les prix pratiqués sur certains produits anciens ne sont pas compatibles avec une augmentation du coût de la production. Cette mesure permettrait de rendre à l'Europe une indépendance sanitaire avec un retour en Europe des sites de production des PA.

4) Mesures économiques

- Il est important de faire évoluer la **régulation en ville comme à l'hôpital** (les obligations réglementaires qui sont adressées aux laboratoires sont de plus en plus nombreuses et coûteuses) **afin de revaloriser les spécialités arrivées à leur limite de rentabilité - leur prix de vente trop bas ne permettant plus d'absorber les charges et de dégager une rentabilité minimum et pérenne.**
- **Assurer de la prévisibilité de l'environnement économique.**
- **Eviter les sanctions disproportionnées qui pourraient accroître le risque de ruptures.** Ces sanctions pourraient désinciter les laboratoires à maintenir les spécialités sur le marché. Le cas-échéant, les sanctions doivent tenir compte des spécificités des médicaments génériques (prix bas, rentabilité faible, forte concurrence, etc.)

Au niveau hospitalier les mesures économiques proposées par le Gemme incluent :

- **la révision des modalités du système actuel d'appels d'offre pour certaines spécialités à l'hôpital** pour permettre une meilleure visibilité et plus d'anticipation en terme de délais, de cadencements des appels d'offre, d'approvisionnement et des quantités.

Exemple : allonger le délai de façon significative entre l'obtention de l'appel d'offres et le début effectif de l'exécution du marché ou encore imposer des quantités contractuelles prévisionnelles (meilleure programmation des campagnes de fabrication)

- **La favorisation du découpage régional et d'une multiplicité des fournisseurs** des médicaments (contractualisation avec 2 acteurs ou double référencement) ;
- **La valorisation de la constitution d'un stock** au sein du laboratoire ;
- **La fixation d'un prix soutenable** qui tiendrait compte des mesures de prévention mises en place en amont par les laboratoires lors de la soumission du marché ;
- **La suppression des pénalités en cas de réquisition** par les autorités.

Pour les produits de ville, la revalorisation « raisonnable » des prix tenant compte de la variabilité des coûts liés (fluctuation des prix des matières premières, les nouvelles contraintes réglementaires...) devrait pouvoir s'appliquer (art 16 de l'accord cadre dont l'utilisation est limitée lorsqu'il ne s'agit plus de spécialités en monopole. Il faudrait pouvoir laisser plus de souplesse à l'application de cette mesure et l'activer même lorsqu'une spécialité est commercialisée par plusieurs acteurs)

Lorsqu'il y a des changements réglementaires en France (ex pictogrammes imposés) il faut tenir compte du temps industriel de la mise en place en fonction de la volumétrie. Il faut instaurer un échange avec les autorités pour mieux appréhender les contraintes industrielles et administratives.

Les laboratoires sont-ils obligés de produire ?

Si un laboratoire souhaite arrêter la fabrication d'un médicament ou rencontre des difficultés dans la fabrication, il doit en informer d'abord l'ANSM. Un dialogue s'instaure avant tout arrêt effectif de commercialisation.

Quelles initiatives récentes Les pouvoirs publics ont-t-ils pris sur le sujet des ruptures ?

Le ministère de la Santé a dévoilé en juillet 2019 ses pistes pour lutter contre la pénurie de médicaments, qui reposent sur un meilleur partage de l'information et une meilleure gestion du « circuit du médicament », du fabricant jusqu'à la pharmacie.

Ces « grandes orientations » constituent « un point de départ » et seront enrichies des propositions des acteurs concernés, pour aboutir à un plan définitif. Les industriels à travers différentes instances se sont largement impliqués dans les travaux déjà entamés et souhaitent poursuivre cette collaboration.

Le premier axe de ce plan vise à « promouvoir la transparence et la qualité de l'information », en généralisant par exemple la plateforme qui permet aux pharmaciens de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire concerné.

La feuille de route propose aussi « des actions ciblées et adaptées à chacun des acteurs du circuit du médicament », telle que la possibilité donnée par la loi Santé au pharmacien de « remplacer le médicament indisponible initialement prescrit par un autre médicament », lorsque la pénurie concerne un « médicament d'intérêt thérapeutique majeur ».

Elle prône également davantage de « coopération européenne », en poursuivant « les discussions sur l'achat groupé notamment de vaccins essentiels au niveau européen » et un « partage d'information concernant les situations et les causes des pénuries à l'échelle de l'Europe ».

Un comité de pilotage a été créé pour assurer la mise en œuvre de ces mesures, associant l'Agence du médicament (ANSM) et « l'ensemble des acteurs concernés » (laboratoires pharmaceutiques, grossistes, associations de patients, etc.). Les réunions se sont succédées jusqu'à début 2020 mais ont été interrompues du fait de l'urgence sanitaire qui mobilise tous les acteurs. Les laboratoires du GEMME seront à nouveau disponibles pour participer aux échanges collectifs dès la reprise des travaux.

Le rôle du médicament générique dans les ruptures :

Le médicament générique, en diversifiant l'offre, a pour effet de limiter l'impact des ruptures mais le report d'un produit sur un autre peut entraîner des ruptures en cascade. **La diversification de l'offre a un effet positif en limitant l'impact des ruptures et en permettant de proposer des alternatives.** Une multiplicité des laboratoires permet de réduire le nombre de ruptures. Il existe, en effet, également pour de nombreuses spécialités des alternatives thérapeutiques mais le transfert vers ces autres spécialités nécessite de revoir toute la stratégie de prise en charge, ce qui est plus problématique. Le recours aux médicaments génériques permet d'éviter de modifier le traitement du patient.

Parmi les déclarations de ruptures mentionnées actuellement sur le site de l'ANSM, moins de 14% concernent des génériques. Il s'agit de ruptures de stock mais également de tensions d'approvisionnement.

Existe-t-il des spécificités du médicament générique en ce qui concerne les ruptures ?

Les causes de rupture concernant le médicament générique ne sont pas spécifiques. On retrouve, comme pour tous les autres médicaments, des ruptures causées par des problématiques industrielles, techniques et par des fluctuations de la demande. Cependant, les causes économiques sont plus aiguës pour ces spécialités du fait d'un environnement économique particulièrement contraint. Ainsi, toute

nouvelle évolution de l'environnement réglementaire notamment, peut conduire à fragiliser la filière. En effet, la pression importante sur les prix impacte négativement la soutenabilité de cette industrie conduisant à des retraits du marché de médicaments génériques et augmentant le risque de ruptures.

Les industriels sont très attentifs à assurer la qualité de leurs spécialités. Ainsi, pour atteindre cette qualité, ils soutiennent et accompagnent pleinement les évolutions réglementaires mais rappellent l'importance de tenir compte de ces évolutions et de leurs impacts économiques lors de la fixation ou de la révision du prix du médicament.