



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

LE PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

« Médicaments : Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement »

Une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles

Document – Conférence de Presse – 20 mars 2013

Recommandations

Depuis plusieurs années, les pénuries et les ruptures d'approvisionnement de médicaments se multiplient, et le phénomène semble en augmentation à différents stades de la chaîne de fourniture du médicament (« Supply chain »), aussi bien en France que dans le reste du monde.

- *14%¹ des ruptures de stocks de médicaments auraient pour origine une difficulté d'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique ;*
- *60 % à 80 %² des matières actives à usage pharmaceutique sont fabriquées dans les pays tiers à l'Union européenne, principalement en Inde et en Asie, contre 20 % il y a trente ans.*
- *Cette perte quasi-complète d'indépendance de l'Europe en sources d'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques se conjugue à l'éventuelle perte du savoir-faire industriel correspondant.*

Ces ruptures sont largement la conséquence de facteurs économiques mondiaux, conduisant soit à une rupture de disponibilité des médicaments chez le fabricant (rupture de stock), soit à une rupture dans la chaîne d'approvisionnement rendant momentanément impossible pour le pharmacien dispensateur officinal ou hospitalier de disposer du produit en vue de la délivrance au patient.

Au quotidien l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament poursuivent l'objectif à court terme d'un retour le plus rapide possible du médicament chez le pharmacien. En cas de prolongation de cette rupture ou de la nécessité absolue du médicament pour le patient les pouvoirs publics prennent les mesures appropriées pour limiter les conséquences de ce manque de médicament y compris des conseils sur les médicaments proches pouvant servir de substitut. Mais compte tenu de l'ampleur du phénomène, si l'on veut atténuer les effets de ces situations de pénurie et de ruptures de stock et d'approvisionnement, il convient de rechercher collectivement les réponses appropriées.

1 A review of FDA's approach to medical product shortages, October 2011

2 <http://www.mhra.gov.uk/home/grops/coms-ic/documents/publication/con1527868.pdf>

Pour cela il est d'abord important d'en identifier les diverses causes et d'envisager des solutions adaptées à chaque cause, même si dans certains cas elles sont multiples :

- Situations de pénurie ou abandon de la production de certaines matières actives encore utiles à la santé publique et ruptures par défaut qualité des matières premières importées ;
- Situations de pénurie de médicaments par abandon de production de certaines formes pharmaceutiques de faible rentabilité ;
- Ruptures de stocks de médicaments liées à un défaut de qualité de fabrication, à la politique menée en matière de fabrication en particulier de certaines formes de médicaments ou de gestion des stocks industriels ;
- Ruptures d'approvisionnement liées au circuit de distribution ;
- Difficultés en relation avec le système d'appels d'offres publics (hôpitaux.) ;
- Pénuries de médicaments particuliers (médicaments orphelins, pédiatriques, radiopharmaceutiques) ;
- Difficultés particulières rencontrées au niveau de la pharmacie d'officine ;

Il s'agit d'une question majeure de santé publique.

L'Académie nationale de Pharmacie, qui a été la première à alerter, dès juin 2011, sur la qualité des matières premières pharmaceutiques *, a analysé l'ensemble de ces facteurs afin de faire des propositions, en fonction de chacune des problématiques identifiées, susceptibles d'apporter des solutions concrètes à la fois sur le court terme et dans une perspective plus durable, au niveau français et européen.

*

www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_Matieres_premieres_pharma_Conseil_22.06.2011_%28VF%29.pdf

1- MATIERES ACTIVES PHARMACEUTIQUES

RUPTURES PAR PENURIE OU ABANDON DE PRODUCTION DE CERTAINES MATIERES ACTIVES

Sur le long terme, le différentiel de coût de production entre les pays tiers et l'Europe se réduira, compte tenu des aspirations sociétales des citoyens des pays tiers, de la progression de leur niveau de vie et du développement des valeurs écologiques dans ces pays à l'instar de l'Europe. Or, il existe encore un tissu industriel pour la chimie fine pharmaceutique en Europe quoiqu'il s'agisse d'un secteur industriel plutôt sinistré et confronté à des normes environnementales sans commune mesure à celles s'imposant aux opérateurs de pays tiers ; mais, même si ce tissu industriel, résultante de la vente progressive, par les grands laboratoires pharmaceutiques européens, de leur filière de chimie fine, est très fragmenté avec multiplication de PME sur le marché, les PME européennes pourraient redevenir compétitives, même si leurs coûts fixes sont actuellement supérieurs à celles des firmes installées dans les pays tiers du fait notamment de l'impact des réglementations sociales et environnementales (REACH, DREAL...), **il devient urgent d'engager une politique volontariste de relocalisation de la fabrication des matières actives pharmaceutiques tenues pour stratégiques au plan de la protection de la santé publique**

RUPTURES PAR DEFAUT DE QUALITE DES MATIERES ACTIVES IMPORTEES

Afin de garantir la qualité des matières premières importées dans l'Union européenne, la Directive 2011/62/UE³ délèguera de fait, à compter de juillet 2013, aux autorités des pays exportateurs, la responsabilité d'établir une *confirmation écrite* assurant que chaque substance importée dans l'Union européenne est conforme aux standards qualité européens et que chaque site de fabrication est inspecté de façon régulière par ces autorités, à moins que la substance ne soit importée d'un pays mentionnée sur le liste ouverte de la Commission Européenne, et dont les normes de fabrication sont reconnues au moins équivalentes à celles en vigueur dans l'Union Européenne ; cette délégation suppose notamment pour ces autorités d'être pleinement assurés de la faisabilité à remplir ces engagements, eu égard aux coûts qu'ils supposent pour ces Etats, sachant qu'on dénombre notamment pour la seule Chine plus de 5000⁴ sites sans compter les sous-traitants, d'étapes particulières de synthèse, et que des subventions locales à l'exportation sont octroyées sous différentes formes par certaines régions des Etats tiers pour favoriser leur industrie locale, notamment en Inde .

Il ne faut pas sous-estimer les risques de production de fausses confirmations écrites ou de faits de corruption pour l'établissement ou la diffusion de fausses confirmations écrites pour faciliter l'importation dans l'Union européenne. Conscientes de l'impossibilité de faire face, sans moyens supplémentaires, à l'augmentation considérable du nombre de fournisseurs asiatiques, indiens ou d'autres pays tiers à contrôler, les autorités fédérales américaines ont adopté une solution pragmatique dans le cadre de la loi « *Generic Drug User Fee Act, GDUFA* » – FDA/USA. Entrée en application au 1^{er} octobre 2012, cette loi se concentre sur trois objectifs principaux : sécurité, accessibilité et transparence, avec mission à la fois de protéger la qualité des matières actives et de fiabiliser les sources d'approvisionnement en matières actives utilisées dans des médicaments génériques. Elle impose aux firmes fabricantes de matières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public de se déclarer pour importer sur le territoire américain des matières actives fabriquées dans un pays tiers et le paiement d'une redevance annuelle d'un montant permettant l'inspection régulière de leur site de fabrication par des agents de l'agence fédérale de contrôle (FDA). Le paiement d'une taxe pour le dépôt du Dossier de type US-DMF relatif à ces matières actives est également encadré par la loi « GDUFA ». Les produits et matières premières qui seront jugés faussement étiquetés ou pour lesquels sera avéré un défaut de déclaration (d'un site de fabrication ou d'un site de contrôle) sont interdits d'entrée sur le territoire des USA.

MATIERES PREMIERES : L'Académie nationale de la Pharmacie recommande :

- 1. fixer une liste des matières actives tombées dans le domaine public dont la pénurie peut entraîner des problèmes de santé publique, en s'intéressant prioritairement aux matières actives des classes thérapeutiques telles que les antibiotiques, les antirétroviraux, les**

3 La Directive européenne 2011/62/UE impose une obligation de déclaration à compter du 2 juillet 2013 pour l'importation des matières actives pharmaceutiques en provenance de pays tiers

4 Chamber of commerce for import et export of medicine and health products, source reprise par l'IGAS (rapport RM2012-115 P annexe 2 sur les matières premières à usage pharmaceutique)

anticancéreux, les anesthésiques, les anticoagulants, les immunoglobulines ...et aux matières actives indispensables aux traitements d'urgence (antidotes, héparines, ...)

2. **impliquer la Haute autorité de santé (HAS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** pour définir la liste de matières actives indispensables à la santé publique devant faire l'objet d'une surveillance particulière pour garantir leur disponibilité ;
3. en fonction de ces listes, faire un inventaire des risques et opportunités, avec les industriels de la chimie fine et des entreprises pharmaceutiques concernées, afin de définir **une politique de relocalisation à long terme**, tout spécialement pour les matières actives pour lesquelles un fabricant mondial unique a été identifié ;
4. dans la suite de l'enquête menée par le MHRA pour le compte du groupe des chefs d'Agence européens, institutionnaliser **la mise en place d'un répertoire européen, partagé par les Autorités compétentes européennes, recensant tous les sites de fabrication des matières actives à usage pharmaceutique ainsi que les sites de contrôle, et comportant l'historique des événements** (ruptures d'approvisionnement et description des causes, type d'inspection menée et Autorités d'inspection, certificats obtenus) en rendant obligatoire la mise à jour des déclarations des sites par les titulaires d'AMM ou en France par les exploitants pharmaceutiques ;
5. pour les matières actives tombées dans le domaine public, **rendre une partie de ce répertoire accessible aux titulaires d'AMM européens** pour leur permettre de vérifier la crédibilité de la source d'approvisionnement ;
6. **établir au niveau des Autorités européennes, en lien avec les parties intéressées, des états périodiques des risques de pénurie et des besoins de relocalisation** en identifiant les mesures économiques qui viabiliseraient les relocalisations pour disposer de sources rapprochées, en prenant en compte, dans les estimations économiques, le bilan énergétique complet en termes d'économie durable ;
7. **mettre en place au niveau européen d'une réglementation comparable à celle instituée par la Loi fédérale américaine « Generic Drug User Fee Act »** pour permettre aux Autorités de contrôle (EMA et le réseau d'Agences des Etats membres) de dégager les moyens suffisants pour que les corps d'inspection puissent aller contrôler les sites fabricants des matières actives déclarées comme importées en Europe, comme ils le font pour les sites installés en Europe ;

2. MÉDICAMENTS

Certaines formes pharmaceutiques sont abandonnées faute d'une rentabilité suffisante

Il n'existe pas de dispositions européennes en cas de cessation du marché, comparables aux dispositions de l'article L.5124-6 du Code de la santé publique, pour les médicaments autorisés centralement, et l'Agence européenne des médicaments (EMA), dans son document de réflexion sur les défauts de conformité à l'origine des ruptures d'approvisionnement⁵, n'évoque la tenue d'un

5 Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice

catalogue public des pénuries de médicaments que sur la base d'un signalement volontaire des titulaires d'AMM, portant sur les ruptures « temporaires » ayant pour origine des défauts qualité. De même, rien n'est prévu en cas d'abandon de fabrication de certaines formes pharmaceutiques coûteuses, telles que les formes injectables pourtant indispensables à l'hôpital (ex certaines présentations d'antibiotiques ou d'anticancéreux).

Par ailleurs, le cadre réglementaire actuel ne facilite pas l'ajout au dossier d'AMM, de façon réactive, en cas de défaillance brutale d'un opérateur, d'une nouvelle source d'approvisionnement de matière active pharmaceutique ou de l'ajout d'un site alternatif de production de médicament. Enfin, un certain nombre de médicaments nécessite l'usage, pour leur administration au patient, de dispositifs médicaux autonomes non standardisés (marché captif), ce qui empêche en cas de défaillance le recours à certaines alternatives thérapeutiques.

La réglementation du circuit de distribution doit être adaptée

La répartition pharmaceutique française comprend de grands acteurs nationaux et multi-régionaux et plusieurs dizaines de micro-sociétés en général mono-sites. Les règles de fonctionnement de ce secteur restent celles définies dans le cadre d'un décret de 1962, actualisé à la marge à trois reprises, avec des obligations de moyens qui ne correspondent plus aux besoins actuels. En effet, les produits de santé sont aujourd'hui devenus très divers (génériques, médicaments de biotechnologies, médicaments à stabilité courte), les produits mis à la disposition du marché national sont en flux tendus, et les flux européens sont encore rémunérateurs, ces derniers pouvant conditionner la viabilité économique de certains opérateurs **Le secteur représente plus de 70% de l'approvisionnement des officines en volume, et seulement 1% de celui des établissements de soins. Le nombre de références à gérer (plus de 30 000 dont 10 000 médicaments) a augmenté de façon significative avec le développement des médicaments génériques. Même si l'intervention des répartiteurs permet de diviser par trois les ruptures qu'eux-mêmes subissent, leur contribution au règlement de ce problème est à optimiser.**

MEDICAMENTS : L'Académie nationale de la Pharmacie recommande :

1. prévoir **des dispositions européennes comparables aux dispositions de l'article L 5124-6 du code de la santé publique** pour les médicaments autorisés par procédure centralisée et librement commercialisés sur le territoire national ;
2. déléguer aux autorités nationales le soin de définir **la sensibilité pour la santé publique préalablement à tout projet d'abandon** de commercialisation d'un médicament ou d'une forme pharmaceutique d'un médicament donné ;
3. lorsqu'un projet de cessation de commercialisation a été évalué par les autorités nationales, **envisager la revalorisation du prix** ou, si l'arrêt de commercialisation est inéluctable, développer et rendre visible un système facilitant les transferts vers des acteurs industriels pour lesquels la **rentabilité** d'une forme ou d'un médicament avec sa gamme complète resterait possible ; organiser en France, hors considération de rentabilité, le transfert de la production sur un organisme

pharmaceutique public (établissement pharmaceutique) tel que l'Ageps ;

4. **s'interroger sur l'utilité d'imposer dorénavant aux grossistes-répartiteurs d'être propriétaires de tous les stocks ;**
5. **revoir avec les grossistes-répartiteurs et tous les acteurs de la distribution, sans distinction, les obligations actuelles définies à l'article R.5124-59 du code de la santé de « satisfaire à tout moment la consommation de la clientèle habituelle durant au moins deux semaines » afin d'en vérifier la pertinence par typologie de médicaments ;**
6. **fixer aux grossistes-répartiteurs à la place des actuelles obligations de moyens des obligations de résultats** en fonction de catégories de services à mettre en place par typologie de médicaments (ex : médicaments froids nécessitant un circuit de distribution court et protégé, médicaments saisonniers, médicaments des pathologies rares dont les populations de patients sont très dispersées géographiquement, etc.) ;
7. appliquer ces **obligations de résultats** à tous les opérateurs de distribution, sans distinction ;
8. **interdire l'exportation parallèle d'un stock de médicaments à prix administrés correspondant au stock nécessaire aux besoins nationaux** pour les médicaments sans équivalents thérapeutiques, en considérant ce stock comme préempté par les autorités en charge de la santé publique et les payeurs, au bénéfice des patients et des assurés ;

CAS PARTICULIERS

RUPTURES DE STOCK OU D'APPROVISIONNEMENT LIEES AU SYSTEME D'APPELS D'OFFRES PUBLICS (Hôpital, Armée, plans nationaux anti-épidémie et autres plans, EPRUS)

L'augmentation progressive de la taille des marchés publics, du fait de l'émergence de structures d'achats regroupant de nombreux hôpitaux français a pour conséquence des niveaux de commandes de plus en plus élevés, et son corollaire, des niveaux de risque de plus en plus élevés en cas de défaillance de l'opérateur. Ce phénomène a des incidences sur la fiabilité du marché nonobstant le fait que, dans cette période de crise, ces regroupements ont pour objectif de faire baisser les prix et les coûts et d'obtenir des prix avantageux pour les structures hospitalières. Ces niveaux de commande publique peuvent ainsi désorganiser le marché en générant une hausse ou une chute brutale des volumes fabriqués et vendus incompatibles avec des processus industriels qui ne peuvent s'inscrire que dans la durée et nécessitent de la visibilité pour permettre un approvisionnement fluide.

MARCHES PUBLICS : l'Académie recommande

1. **mener une réflexion au niveau des pouvoirs publics** pour éviter l'apparition d'appels d'offre de niveau surdimensionné, porteur de risques de désorganisation du marché et de ruptures d'approvisionnement graves pour la santé publique ;
2. **intégrer, dans les critères d'analyse des offres des marchés publics, la sécurité d'approvisionnement** en exigeant du candidat la description des moyens mis en œuvre pour réduire les risques de rupture de stock, et en tenir compte dans l'évaluation des offres ;

- 3. inclure dans les critères d'appel d'offres des clauses sur la qualité totale** (y compris les conditions économiques, sociales et environnementales des pays producteurs des matières actives pharmaceutiques) ;
- 4. promouvoir une proactivité des titulaires des marchés**, vis-à-vis des acheteurs hospitaliers et coordonnateurs hospitaliers, pour faciliter la visibilité des dates ou des périodes de retour à la normale des livraisons ;
- 5. inciter à la création d'une base de données Ansm** d'accès facile et aisément consultable par les acheteurs hospitaliers, selon des critères à définir avec la profession et comportant des informations plus étendues que celles figurant actuellement sur le site public ; de faciliter, dans cette base de données, la mise en contact avec des exploitants pharmaceutiques pouvant venir compenser rapidement la défaillance d'un titulaire de marché.

RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT A L'HOPITAL

Nonobstant les situations décrites précédemment, qui touchent largement les structures hospitalières, l'hôpital est conduit à traiter de nombreuses pathologies pédiatriques ou orphelines en faisant appel à des médicaments dont les principes actifs sont de ce fait eux-mêmes orphelins. Le traitement de ces pathologies orphelines ou des adaptations posologiques, par exemple en pédiatrie, peut nécessiter assez fréquemment des préparations magistrales et hospitalières, pour lesquelles il est souvent difficile de se procurer les matières premières nécessaires sous une qualité pharmaceutique. Signalons aussi le problème particulier de l'approvisionnement en matières premières radio-pharmaceutiques dont la production au niveau national, européen et mondial, par l'intermédiaire de réacteurs nucléaires, pose des problèmes de plus en plus inquiétants dans un contexte de remise en question générale du nucléaire.

HÔPITAL : L'Académie nationale de Pharmacie recommande :

- 1. une réflexion particulière sur la prise en charge des pathologies orphelines** nécessitant des principes actifs de qualité pharmaceutique ;
- 2. encourager la production nationale ou européenne** de ces principes actifs même dans le cadre du marché étroit des pathologies orphelines ;
- 3. faciliter la mise à disposition des pharmacies hospitalières des matières premières de qualité pharmaceutique** nécessaires aux préparations réalisées en leur sein, notamment en incitant les industries du médicament à leur fournir les principes actifs dont ils peuvent disposer ou en promouvant des structures publiques pouvant assurer la fourniture des principes actifs de qualité pharmaceutique ;
- 4. faciliter l'accès des pharmacies hospitalières, de la part des industriels, aux données de qualité et de stabilité des principes actifs** afin que celles-ci puissent assurer la qualité des préparations hospitalières incluant ces principes actifs ; entreprendre une réflexion avec les médecins nucléaires et les radio-pharmaciens sur l'avenir de la production des radio-isotopes à visée médicale

MEDICAMENTS MANQUANTS DANS LES PHARMACIES D'OFFICINE

La gestion des pénuries et des ruptures d'approvisionnement de médicaments devient le quotidien du

pharmacien d'officine, maillon final de la chaîne pharmaceutique, sachant que toute interruption de traitement, même très momentanée, peut avoir des incidences graves sur la santé des patients.

- **80 % des achats de médicaments des officines de pharmacie passent par les grossistes-répartiteurs ;**
- **chaque jour 5% des médicaments commandés sont en rupture ;**
- **50% des ruptures dépassent les 4 jours autorisés...**

Ces ruptures de stocks combinent toutes les origines, ruptures de stock chez le fabricant ou tensions du marché (dont exportation parallèle) sur la chaîne de distribution. Or, le pharmacien d'officine est confronté à un manque d'informations puisque seules les ruptures de stocks chez le fabricant/exploitant de médicaments sans alternative thérapeutique font l'objet d'une déclaration et d'une information sur le site de l'ANSM.

Or, le pharmacien d'officine ne peut pas modifier une délivrance de médicament car il est souvent difficile, voire impossible, de joindre le prescripteur, selon les jours et heures, ou les services hospitaliers. Un système compensatoire par importation exceptionnelle est autorisé, mais non seulement il est mal connu, voire inconnu des pharmacies d'officine et même des pharmaciens hospitaliers, mais, en outre, le système de prise en charge par les assurances sociales ne permet pas cette dispensation par le pharmacien d'officine habituel du patient traité en ambulatoire, ce qui impose au patient de rechercher souvent lui-même la pharmacie hospitalière qui pourra seule se procurer et lui dispenser le médicament par rétrocession (les médicaments importés étant inscrits d'emblée sur la liste de rétrocession hospitalière) pendant toute la période de rupture de stock.

C'est pourquoi, le Québec en particulier vient d'accorder à ses officinaux, en cas de rupture, un droit de substitution des traitements à l'intérieur des classes thérapeutiques, encadré par des guides professionnels afin de répondre à la demande légitime d'observance des patients. .

OFFICINE : l'Académie recommande

1. Pour les ruptures d'approvisionnement liées à des tensions locales de marché :

- **donner plus de visibilité aux numéros d'appel d'urgence des laboratoires pharmaceutiques pour assurer des dépannages d'urgence**, dès lors que le pharmacien d'officine s'est assuré de l'indisponibilité du médicament dans les agences de distribution de sa région ;
- promouvoir la mise en place d'**une plateforme d'échanges d'information au sein de la répartition pharmaceutique** et donner accès aux pharmaciens d'officine à cette plateforme pour identifier les stocks disponibles ;

2. Pour les ruptures de stocks chez le fabricant :

- **aménager l'information mise à disposition par l'ANSM** (sur son site internet) pour qu'elle soit plus facilement accessible aux prescripteurs et aux pharmaciens ;
- mettre en place des **structures locales d'échange médecins/pharmaciens/assurance maladie** pour faciliter l'information des médecins de ville et des pharmaciens, et partager les solutions alternatives thérapeutiques les plus appropriées, au bénéfice des

patients, pour favoriser la poursuite de leur traitement médical dans des conditions optimales de qualité, sans occasionner de dépenses inutiles.

- réfléchir à **un modèle de dispensation s'inspirant du modèle québécois**, avec protocoles de back-up encadrés pour l'adaptation des traitements médicaux en cas de ruptures ;
- **instaurer un système d'importation et de prise en charge permettant au pharmacien d'officine d'assurer la dispensation des médicaments importés de façon exceptionnelle et transitoire** pour compenser une pénurie, dans un souci de service au patient et de continuité des soins des patients traités en ambulatoire ;
- **organiser le circuit de distribution des médicaments importés de façon exceptionnelle et transitoire** pour compenser une pénurie pour faciliter l'approvisionnement direct du pharmacien d'officine