



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ 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

Séance thématique

Mercredi 20 mars 2013 à 14 h 00

Salle des Actes

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Université Paris Descartes

4 avenue de l'Observatoire Paris 6

Programme

14 h 00 **Accueil** par **Yves JUILLET**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

14 h 05 **Introduction générale :**

« Une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles »

Georges FRANCE, *Directeur Qualité Europe, Novartis Consumer Health Services SA, External Relation Head, Quality Systems & Standards, Novartis Group, membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les causes des ruptures de stock, qui sont observées au niveau mondial et au niveau national, apparaissent en première analyse d'origines multiples pouvant concerner différents stades de la chaîne de fourniture du médicament (« Supply chain » en anglais), de la prévision des ventes jusqu'à la dispensation aux patients.

Les problèmes de qualité (fabrication), la bascule de rentabilité pour certaines matières actives ou certaines formes pharmaceutiques, la difficulté technique et économique de prévoir des sites alternatifs de production pour des molécules de haute technologie, les flux tendus en matière de « supply chain », l'exportation parallèle, des marchés publics de plus en plus importants en volume, la difficulté d'établir des ponts entre l'hôpital et l'officine de ville en sortie d'hospitalisation, un certain nomadisme des patients, ... fragilisent la fourniture régulière des produits concernés.

Majoritairement, ces phénomènes semblent liés à la nécessité pour chaque opérateur de la chaîne, dans une économie internationale contrainte et en crise, d'optimiser les coûts pour préserver 'son économie' et donc sa viabilité.

Au niveau des réponses, un cercle vicieux semble s'être installé où chacun rejette la responsabilité sur l'autre opérateur, obérant toute analyse sereine. Certaines réponses peuvent être fragiles également. Par exemple, si sur le plan du principe, les médicaments génériques peuvent participer à la diminution des risques de ruptures d'approvisionnement en médicaments tombés dans le domaine public, toujours utiles à la santé publique, ils peuvent aussi participer, dans certains cas, à l'accroissement des risques lorsque plusieurs fabricants dépendent d'un même producteur de principe actif, dès lors que ce producteur dévient défaillant pour une raison ou une autre.

Si l'on veut rechercher collectivement les réponses appropriées à chaque étape du processus, il est important de comprendre qu'il existe diverses causes participant au phénomène et de réfléchir aux solutions par type de cause, même si certaines ruptures d'approvisionnement sont la conséquence en chaîne de plusieurs causes.

14 h 15 « *L'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques en Europe - "une filière à reconstruire ?" - Besoins, limites, évolutions et recommandations* »

David SIMONNET, *Président du Groupe Axynitis, Administrateur du Sicos-Biochimie et de Polepharma*

Fin février 2013, près d'une soixantaine de médicaments en rupture de stocks ou en risque de rupture de stocks déclarés sur le site de l'ANSM. Le nombre de cas est en forte croissance d'année en année. La mondialisation est à l'œuvre dans l'industrie du médicament comme l'avait montré la séance thématique de l'Académie nationale de Pharmacie du 20 avril 2011 avec le constat d'une délocalisation massive de la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique hors de l'Europe et d'une fragmentation du cycle de production entre plusieurs acteurs. Les principaux risques identifiés étaient alors celui de la rupture d'approvisionnement du médicament et celui de la croissance des non conformités.

Depuis, si on peut constater une réelle prise de conscience de cette situation, comme l'illustre le rapport de l'IGAS n°RM2012-115P dans son annexe 2 consacrée aux « *matières premières à usage pharmaceutique* », il n'est pas excessif de dire que dans un contexte de crise économique, des pays continuent de mener une « guerre économique ». En effet, un des objectifs des pays émergents est de contrôler les produits stratégiques indispensables à la puissance d'une nation. En ayant favorisé les importations de produits fabriqués dans des zones qui ne respectent ni les normes de cette industrie du médicament, ni les normes européennes sociales ou environnementales, industriels et pouvoirs publics ont favorisé la dévaluation normative des pays tiers et perdu la maîtrise des risques qui y sont associés. Enjeu de santé publique, la maîtrise de la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique est donc, dans ce contexte, devenu un enjeu stratégique pour l'Europe. Les ruptures d'approvisionnement sont l'aspect le plus visible de cette situation et le plus urgent à résoudre. C'est d'ailleurs le sens de la politique menée par la FDA qui a mis en évidence le lien entre les ruptures de stocks et les difficultés d'approvisionnement en matières premières.

Il est donc indispensable de faire un état des lieux sans concession à partir de données officielles (EMA ; DEQM ; FDA ; ANSM ; IGAS, ...) sur les risques associés à la mondialisation de l'industrie du médicament et de faire une cartographie des risques associés à la chaîne de fabrication du médicament. Puis il conviendra d'indiquer les expériences en cours, privées ou publiques, afin de restaurer la maîtrise de la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique, enjeu majeur de cette problématique. Il s'agira par exemple de décrire les impacts de la directive européenne 2011/62/UE sur la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés ou du « *Generic Drug User Fee Act* » adopté en 2012 par le congrès américain.

Enfin, ce sera l'occasion de rappeler, avec force, les pistes de travail sur l'amélioration de l'information des professionnels de la santé et des patients :

- La mention de l'origine des lieux de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique sur les boîtes de médicament ;
- La liste des médicaments qu'il est vital de relocaliser afin de garantir l'indépendance de notre politique de santé tout en favorisant le maintien des capacités de production existantes en France et en Europe.

14h 40 « *Complexité de la supply chain pharmaceutique* »

Jean-François DULIERE, *Expert en conception de locaux pharmaceutique (TECHNIP), Président de l'Affilié Français ISPE (Société Internationale d'Ingénierie Pharmaceutique)*

Depuis de nombreuses années le modèle économique des entreprises pharmaceutique vise à réduire le niveau de stocks dans l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement des produits.

Les produits innovants voient leurs coûts de développement s'accroître régulièrement sous l'augmentation de la pression des autorités réglementaires. Les coûts de production de ces produits innovants (molécules issues de biotechnologies) se sont aussi élevés de façon importante de même que se sont allongés les processus de fabrication, passant à plusieurs mois, avec des temps de libération pouvant aller jusqu'à plusieurs mois car mettant en œuvre des techniques de contrôle lourdes. La prise en charge de ces nouvelles thérapeutiques par les régimes de protection sociale est aussi de plus en plus compliquée.

Les gains de productivité mais aussi le coût d'investissement des installations industrielles ont amené à la limitation des sites de production. Le lancement des produits se fait de plus en plus en parallèle dans toutes les zones géographiques mondiales ce qui nécessite immédiatement des capacités de production importantes. Le succès des produits en fonction des régions de commercialisation peut déséquilibrer la chaîne d'approvisionnement. Le lancement de nouveaux investissements, permettant d'augmenter les capacités de production, peut prendre plusieurs années entre la décision d'investir et l'utilisation de l'unité de production pour le marché.

Des problèmes de production peuvent survenir dans les cycles de production, d'autant plus que les produits issus de la biotechnologie sont issus de matière vivante.

La compréhension de la « supply chain pharmaceutique » et des raisons de l'inertie en cas de problèmes est importante pour dégager des pistes permettant de diminuer l'impact et la durée des ruptures de stocks. Quelles solutions peuvent être dégagées pouvant s'inscrire dans le cadre de plans de gestion de risque ?

15 h 00 « ***A quelles conditions les génériques peuvent-ils contribuer à assurer l'approvisionnement fluide en médicaments essentiels pour la santé publique*** »

Clotilde CLÉMENT, *Pharmacien responsable, Laboratoires Sandoz*

Au moment des échéances brevetaires, les offres de produit se diversifient. En ville sont retrouvés des médicaments génériques les plus identiques possibles aux médicaments princeps. A l'hôpital, les offres s'adaptent aux besoins des soignants, pouvant mener à une diversité de produits. Selon les modèles, on peut retrouver des sources communes aux différents acteurs, ou bien au contraire une diversification offrant plus de possibilités d'approvisionnement.

Comment éviter que le dispositif des appels d'offre, en place à l'hôpital et régulièrement évoqués comme alternative en ville par les payeurs puisse désorganiser la fourniture en générant une hausse ou chute brutale de la demande incompatible avec les processus industriels, lesquels ne peuvent s'inscrire que dans la durée car tout investissement nécessite de la visibilité (prévisions) ?

Or, on assiste depuis quelques années à un regroupement de structures d'achats avec des niveaux de commandes énormes. Bien évidemment, dans cette période de crise, ces regroupements ont pour objectif de faire baisser les prix et les coûts, et obtenir des prix avantageux pour les structures hospitalières. Cependant, mécaniquement, ce phénomène a des incidences sur la fiabilité du marché.

Il s'agit d'étudier les conditions et les solutions pour que la « générication » des spécialités ne soit pas un facteur de risque de rupture mais contribue à l'approvisionnement fluide en médicaments anciens, utiles à la santé publique.

15 h 15 « ***Surveillance, Information, Anticipation, Solutions*** »

François BRUNEAUX, *Directeur adjoint - Direction de la Surveillance de l'ANSM*

Les pouvoirs publics français ont mis en place des mesures pour anticiper et réduire les effets des cessations de commercialisation ainsi que les ruptures d'approvisionnement pour défaut qualité, notamment. Depuis 1992, les établissements pharmaceutiques exploitant un médicament ont une obligation légale d'informer les Autorités de santé de toute action pouvant aboutir à la suspension de commercialisation d'un médicament ou son retrait du marché (L5124-6).

Devant l'accroissement des retraits du marché, les pouvoirs publics ont introduit en 2007 une obligation d'anticipation (information des Autorités de santé) d'au moins six mois avant la date envisagée ou prévisible) lorsqu'il s'agit de suspension ou de cessation de commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'existerait pas d'alternatives disponibles sur le marché français

Ce même article L 5124-6 du CSP prévoit que l'industriel apporte à l'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires lorsque le médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas d'alternatives disponibles sur le marché français.

Récemment, l'article 46 de la loi du renforcement de la sécurité sanitaire modifie ainsi l'article L.5124-6 en augmentant le délai d'information avant arrêt de commercialisation lorsqu'il s'agit de suspension ou de cessation de commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'existerait pas d'alternatives disponibles sur le marché français. Le délai passe de six mois à un an.

Par ailleurs, depuis 2004¹, les établissements pharmaceutiques exploitants doivent informer les Autorités de santé de tout risque de rupture de stock

- sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible
- sur un médicament ou produit dont il assure l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande.

Dans un contexte difficile, où tout est imbriqué, les pouvoirs publics français ont introduit d'urgence des mesures complémentaires dans la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du 29 décembre 2011

¹ ([Loi n°2004-806 du 9 août 2004 - art. 23 JORF 11 août 2004](#) modifiant l'article L. 5124-6 du Code de la Santé publique),

(promulguée le 30 décembre 2011) pour tenter de résoudre la problématique des ruptures d'approvisionnement. Le décret d'application 2012-1096 du 28 septembre 2012 est paru J.O.R.F. du 30 septembre 2012)

L'agence travaille depuis de nombreuses années sur les ruptures de stock pour les médicaments utilisés dans une ou des pathologies graves. Ainsi les ruptures d'approvisionnement font l'objet d'une information sur le site Internet de l'Agence en charge de la sécurité des produits de santé.

Cette activité a été restructurée dans le cadre de la mise en place de la nouvelle organisation de l'agence. Prise en charge par la Direction de la Surveillance, elle possède un outil de pilotage des ruptures de stock dont l'origine se trouve au niveau du fabricant. Le bilan de cette activité peut fournir des éléments pour la réflexion, qui s'entendent dans un environnement juridique stable et ne préjugent pas du traitement à apporter à la question du risque de rupture d'approvisionnement en substances actives qui, sans mesures de gestion appropriées, pourrait être une résultante de la mise en œuvre de la directive européenne 2011/62/UE.

Il faut souligner l'enjeu que représente, au niveau national comme européen, la question des ruptures de stock. Ce sujet est une préoccupation partagée des Etats membres, de la Commission européenne et de l'agence européenne du médicament (EMA). Dans ce contexte, l'ANSM pilote un groupe projet inter-directions qui fédère les métiers de l'agence concernés par cette thématique afin de mener une réflexion de fond sur ce sujet. Il est prévu d'élargir ce groupe aux autres parties prenantes dans un deuxième temps au sein d'un comité d'interface, à savoir les prescripteurs, les associations de patients, la chaîne pharmaceutique ainsi que les acheteurs.

Le décret d'application 2012-1096 du 28 septembre 2012 est paru J.O.R.F. du 30 septembre 2012 concerne le circuit de distribution des médicaments. Il est en application depuis quelques mois seulement. Il est sans doute trop tôt à ce stade pour tirer des conclusions définitives quant aux enseignements qui peuvent en être tirés. Le bilan préliminaire fait ressortir la nécessité de structurer la remontée des données. Cette structuration doit concerner le format des déclarations afin de pouvoir exploiter les données reçues et le circuit de remontée, en étroite concertation avec les autres acteurs impliqués dont les agences régionales de santé (ARS) et les pharmaciens représentés par leur ordre. Un travail conjoint avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) a déjà commencé.

15 h 40 « **La distribution pharmaceutique : un nouveau modèle à construire pour fluidifier l'approvisionnement** »

Jean-Luc DELMAS, *membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie*

La répartition pharmaceutique française comprend de grands acteurs nationaux et multirégionaux et plusieurs dizaines de micro sociétés en général mono-sites.

Le secteur représente plus de 80% de l'approvisionnement des officines, et seulement environ 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.

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. Pour continuer à assurer l'approvisionnement fluide en médicaments des officines, est-il encore nécessaire et suffisant par exemple d'imposer aux grossistes-répartiteurs de détenir l'essentiel de la collection nationale et qu'ils soient propriétaires de tous les stocks, sachant que d'autres types d'opérateurs pharmaceutiques se livrant légalement à des activités de distribution pharmaceutique en gros ne sont pas astreints aux mêmes exigences ?

Plus globalement, les obligations de moyens fixées aux grossistes-répartiteurs sont-elles encore adaptées, ne sont-elles pas à l'heure actuelle trop monolithiques et « monocanal ». Ne serait-il pas intéressant de définir pour eux des obligations de résultats en fonction de catégories de services à offrir 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.) ? Ces obligations différenciées permettraient de consolider des circuits de distribution rapides et plus fluides, dans le cadre d'une vraie délégation de service public.

15 h 55 « **Ruptures, vues du côté de l'hôpital, comment améliorer la situation ?** »

Jean-Michel DESCOUTURES, *Pharmacien des hôpitaux, coordonnateur technique Médicaments GIP Resah-Ile de France, membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie*

Un laboratoire pharmaceutique commercialisant des médicaments « de niche » contraint de cesser son activité, des problèmes de fabrication sur le BCG intravésical, des difficultés d'approvisionnement de l'épinéphrine auto-injectée par les patients allergiques pour prévenir le choc anaphylactique ... Autant de

situations où le pharmacien hospitalier n'a pas normalement à intervenir puisqu'il s'agit de traitements de patients en ville.

Et pourtant c'est ce qui s'est passé en 2012 et qui continue aujourd'hui. Ces ruptures d'approvisionnement concernent des médicaments en situation de monopole ne pouvant donc pas être substitués. Ainsi, l'ANSM a mis et met en place des solutions alternatives à « titre exceptionnel et transitoire » pour pallier ces difficultés d'approvisionnement. Le plus souvent il s'agit d'importer des médicaments équivalents. L'importation passe obligatoirement par la pharmacie hospitalière qui va rétrocéder ces spécialités. On a donc une première rupture dans le parcours du patient lequel normalement n'a pas à connaître l'hôpital pour ses prises en charge thérapeutiques. Un « parcours du combattant » le plus souvent ! Pour améliorer la situation, que faut-il prévoir ? La première des mesures à mettre en œuvre est une information extrêmement précise du prescripteur, des pharmaciens d'officine et hospitaliers ainsi que des patients eux-mêmes pour avoir une prescription et une dispensation optimales : intitulé exact de la spécialité de substitution, dosage précis, posologie retenue, conditions de conservation, taille du conditionnement ...

La deuxième problématique des ruptures d'approvisionnement concerne les spécialités hospitalières en monopole (ex : vérapamil injectable, voriconazole injectable ...) ou en concurrence (ex : différents anti-cancéreux comme la cytarabine ...). Les conséquences sont de deux natures différentes : mauvaise qualité de prise en charge du patient (contingement des livraisons) ou conséquences économiques (approvisionnement d'office auprès d'un autre fournisseur avec conséquences financières, pénalités de retard, surcoûts, temps agent accru ...). Ces conséquences sont d'autant plus graves que se développe aujourd'hui un regroupement des achats hospitaliers en structures régionales ou nationales. Pour améliorer la situation, que faut-il prévoir ? De nouveau une information de la part du laboratoire défaillant ainsi que de l'ANSM, à diffuser le plus en amont de la rupture, à destination du coordonnateur de la structure d'achat, des établissements adhérents ainsi que des prescripteurs.

D'autres mesures, pour améliorer la sécurité d'approvisionnement, seraient intéressantes à mettre en œuvre dans le cadre des appels d'offres :

- Obtenir que le dossier de consultation des entreprises soit complété avec des propositions de solution de substitution, en cas de ruptures d'approvisionnement, passant par la sollicitation d'autres exploitants pharmaceutiques disposant de stock et pouvant honorer les marchés en lieu et place ;
- Faciliter le retour d'information vers les coordonnateurs pour une meilleure visibilité des dates ou des périodes de retour à la normale des livraisons ;
- Obtenir que soit intégrée, dans les critères d'analyse des offres, la sécurité d'approvisionnement notamment par mise en exergue des moyens mis en œuvre par le candidat pour réduire les risques de rupture de stock, et en tenir compte dans l'évaluation du candidat.

16 h 10 « *Ruptures, vues du côté de la pharmacie de ville, comment améliorer la situation* »

Philippe LIEBERMANN, *Pharmacie de la Musau - Strasbourg, membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie*

La gestion des pénuries et des ruptures de stocks de médicaments devient le quotidien du pharmacien d'officine.

En effet, alors que quatre-vingts pour cent des achats de médicaments par les officines de pharmacie passent par les grossistes- répartiteurs, chaque jour 5% des médicaments commandés sont en rupture et 50% des ruptures dépassent les 4 jours.

Maillon final de la chaîne pharmaceutique, les ruptures de stocks auxquelles il est confronté combinent toutes les origines, vraies ruptures (chez le fabricant) ou tensions du marché (dont exportation parallèle) sur la chaîne de distribution.

Cette situation rend l'exercice officinal de plus en plus difficile, sachant que toute interruption de traitement pour un patient, même très momentanée, peut avoir des incidences graves.

Or, le pharmacien est confronté à un manque d'informations quant aux délais de réapprovisionnement, ce qui ajoute à l'incompréhension du patient placé face à un système de distribution défaillant et augmente chaque jour un peu plus la défiance du public vis-à-vis des médicaments. Et que dire de l'incompréhension et du désarroi du médecin traitant, lequel doit être contacté impérativement pour envisager toute modification de prescription, même mineure, sachant que le pharmacien ne peut lui expliquer les raisons des défaillances, ne les connaissant pas lui-même, ni lui proposer des perspectives en termes de retour à la normale.

A ces difficultés liées à la chaîne de production et de distribution, s'ajoute aussi une crise sans précédent que traverse la pharmacie d'officine en France dont l'origine est en partie liée au fait qu'en quelques années, le nombre de me-too et de médicaments génériques a considérablement augmenté le nombre de lignes de référence à gérer et à approvisionner.

Face de cette augmentation considérable des lignes de médicaments comparables et de médicaments génériques à gérer et à la diminution mécanique des marges, la réglementation est restée figée contrairement

à celle de la pharmacie canadienne, qui permet depuis longtemps au « pharmacien communautaire » (de proximité) d'opérer un choix de références parmi les molécules d'une classe thérapeutique et qui lui a confié un droit d'adaptation et de surveillance des traitements.

A ce modèle canadien qui permet une optimisation des stocks tout en préservant le service au patient et une gestion plus harmonieuse et réactive des traitements s'oppose le modèle rigide français où la compression des stocks, nécessaire à la survie économique des officines, n'est pas compensée par une délégation d'adaptation des traitements, même en cas de ruptures. Ce modèle français requiert donc des stocks tampons qui ne sont plus économiquement viables. Il faut donc, si l'on veut préserver le futur et s'inscrire dans le nouveau paradigme économique, s'engager d'urgence dans une vraie réflexion pour définir un nouveau modèle, en s'inspirant notamment des expériences étrangères ayant fait leur preuve.

16 h 25 **Discussion générale et synthèse et animées par :**

Marie-Christine BELLEVILLE, *membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie*

Bruno BONNEMAIN, *membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie*

avec la participation des orateurs, ainsi que de **Jean-Noël COLIN**, représentant la Section B du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOF) et du Professeur **Alain ASTIER**, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

17 h 00 **Présentation des recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie**

Marie-Christine BELLEVILLE, *membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie*

17 h 15 **Clôture** par **Yves JUILLET**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*