

CME AP-HP

6 décembre 2022

Ruptures et tensions d'approvisionnement
sur les produits de santé

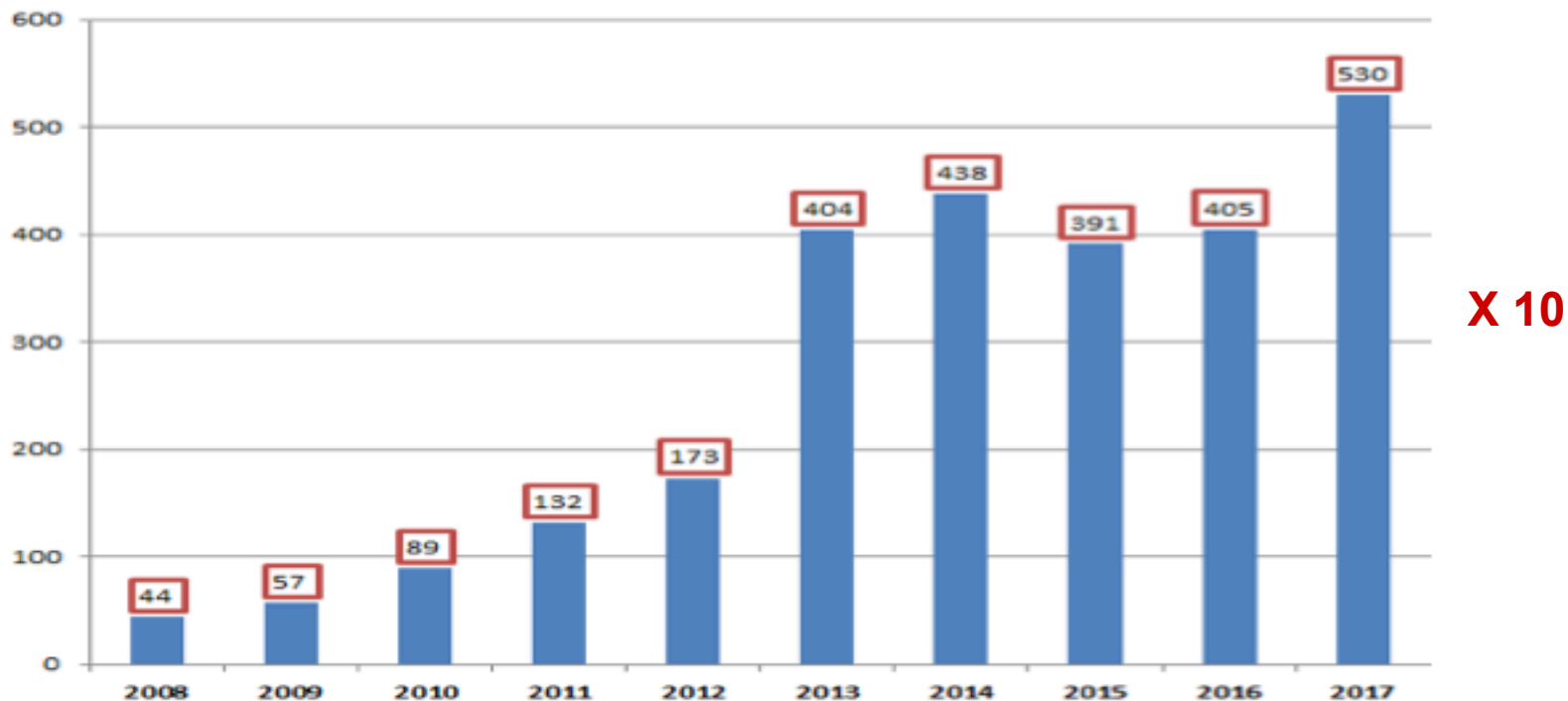
Pr Pascal Paubel (Ageps, AP-HP)

Une situation ancienne qui s'aggrave

- Une multiplication par x 50 entre 2008 et 2021
- De nombreux rapports et enquêtes :
 - Académie nationale de pharmacie (2012, 2018)
 - Rapport Biot au Premier Ministre (mai 2020)
 - Assemblée nationale (juin 2021)
 - Conseil général de l'économie et IGAS pour le Haut Commissariat au Plan (décembre 2021)
 - Sénat (octobre 2018, octobre 2022)

Rapport Sénat - octobre 2018

Évolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement pour les MITM entre 2008 et 2017

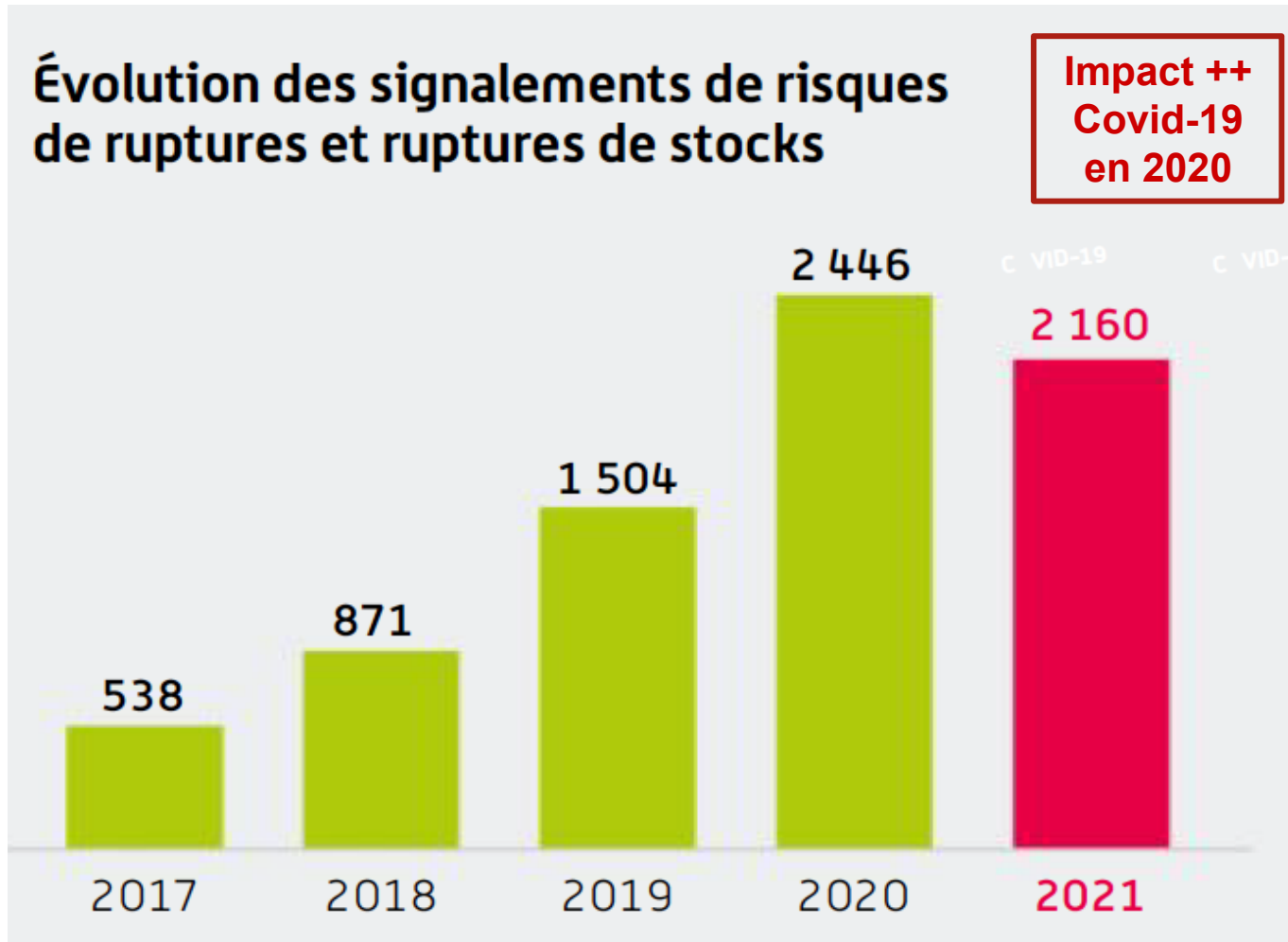


Source : Rapports d'activité de l'ANSM

Durée moyenne = 14 semaines pour MITM ; 179 jours pour vaccins

Sources : Sénat. Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, octobre 2018; ANSM

ANSM - Bilan 2021



Répartition par classe thérapeutique

Classe Thérapeutique	Part de marché de la classe thérapeutique	Proportion			Nombre de signalements		
		2019	2020	2021	2019	2020	2021
Système cardio-vasculaire	8,43%	22,60%	26,70%	27,90%	340	653	603
Système nerveux	32,61%	18,30%	25,60%	20,70%	275	625	446
Anti-infectieux (usage systémique)	4,92%	15,30%	11,90%	13,70%	230	291	295
Système digestif et métabolisme	15,91%	7,40%	8,70%	9,50%	111	212	204
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	0,83%	9,40%	7,10%	6,80%	141	174	147
Sang et organes hématopoïétiques	7,38%	6,60%	4,20%	6,60%	99	103	142
Divers	6,18%	2,10%	1,50%	2,90%	31	36	63
Système respiratoire	5,90%	1,50%	2,40%	2,90%	22	59	63
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	1,89%	5,70%	2,30%	2,20%	86	55	48
Système musculo-squelettique	3,26%	3,30%	3,50%	1,90%	49	85	42
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2,49%	2,90%	2,50%	1,60%	43	60	34
Organes sensoriels	2,87%	3,60%	2,00%	1,50%	54	50	33
Dermatologie	7,06%	0,70%	1,10%	1,10%	11	27	24
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	0,26%	0,80%	0,70%	0,60%	12	16	14

Des causes identifiées et plurifactorielles (1)

- **Industrielles** : délocalisation de la production des principes actifs (baisse des coûts dans les pays en voie de développement et normes environnementales moins strictes), complexification de la chaîne d'approvisionnement, demande croissante de « nouveaux » pays
- **Réglementaires** : augmentation constante des normes de bonnes pratiques de fabrication (dossiers de 50 à 300 pages), complexification des traitements administratifs post-AMM et durcissement des inspections
- **Economiques** : prix faibles de certains produits anciens avec des marges trop faibles (arrêt de commercialisation), faibles niveaux des stocks, appels d'offres hospitaliers (massification et mono-référencement), peu de back up en cas de rupture de stock

Source : Sénat. Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, octobre 2018

Des causes identifiées (2)

- Des causes identifiées auxquelles se rajoutent les conséquences de la pandémie Covid-19 et de la situation géopolitique en Ukraine :
 - Hausses +++ des coûts du transport, notamment maritime
 - Fermeture des usines en Chine (confinements à répétition)
 - Hausse de l'énergie +++ (gaz, électricité)
 - Tensions et hausse +++ de l'aluminium, des produits chimiques, des cartons, des flacons verre, des cuves en acier, des filtres,...



Exemple de l'amoxicilline +/- acide clavulanique (1)

- *ANSM 10 octobre 2022/ 18 novembre 2022*
 - Fortes tensions d'approvisionnement, voir ruptures de stock en Europe et dans le Monde
 - Formes pédiatriques + impactées : suspensions buvables en flacon (ex. 125 mg/ 5 mL, 250 mg/ 5 mL, 500 mg/ 5 mL)
 - Mais formes orales adultes sont également en tensions
 - Hausse de la consommation + difficultés sur les lignes de production (baisse ou arrêt de production suite à la pandémie Covid-19)
 - Report sur les autres antibiotiques non retenu, car risque de rupture « en cascade » (« effet domino »)

Exemple de l'amoxicilline +/- acide clavulanique (2)

- *ANSM 10 octobre 2022/ 18 novembre 2022*
 - Recommandations de Bon Usage ANSM / GPIP / AFPA / SPILF
 - Respect des indications
 - Test TROD
 - Durée de traitement de 5 jours
 - Dispensation à l'unité par officine
 - Utilisation des dosages adultes, à adapter pour les enfants (fiches de bon usage en cours de validation par sociétés savantes)

Groupe de travail hôpitaux pédiatriques - COMAI

- **Groupe de travail constitué le 17 novembre 2022 :**
 - 1 infectiologue référent + 1 pharmacien représentant chacun des 3 établissements pédiatriques (RDB, TRS, NCK)
 - Pharmacien responsable de l'UF Evaluations et Achats des Médicaments (service EPBU, AGEPS)
 - COMAI : président + vice-présidente + pharmacien secrétariat scientifique UF ESBUI (service EPBU, AGEPS)
- **Réunion de travail le 21/11/2022 :**
 - Partage des informations : consommations moyennes habituelles, stocks au 21/11 (AMX / AMC / ATB identifiés comme alternatives thérapeutiques), informations échangées lors de la réunion ANSM 15/11/22 et réunion GPIIP
 - Discussion sur les alternatives existantes
- **Plan d'actions COMAI**
 - Diffusion des recommandations ANSM / GPIIP / AFPA / SPILF auprès des présidents des COMEDIMS, des membres de la COMAI, des pharmaciens référents médicaments (fait 22/11/22)
 - Rédaction de recommandations COMAI : mesures à mettre en œuvre pour assurer une couverture du besoin (en cours de rédaction)

Tensions d'approvisionnement amoxicilline seule (AMX) ou associée à l'acide clavulanique (AMC)

- **Groupe de travail** : CASERIS Marion (RDB), HEHN Michèle (Responsable de l'UF EAM, SEPBU, AGEPS), LEPEULE Raphaël (Président COMAI AP-HP), LERAUT Jeremy (TRS), LORROT Mathie (TRS), MOREAU Christelle (RDB), RATINEY Robert (NCK), SIORAT Virginie (secrétariat scientifique COMAI, UF ESBUI, SEPBU, AGEPS), TOUBIANA Julie (NCK), TOURATIER Sophie (Vice-présidente COMAI AP-HP).
- **Dosages AMX et AMC en marché AP-HP :**

	Suspension buvable	Comprimé orodispersible	Sachet	Gélule (gél) ou comprimé (cp)	Injectable
AMX	125 mg	1 g		500 mg (gél.)	500 mg
	250 mg				1 g
	500 mg				2 g
AMC	100 mg / 12,5 mg		1 g / 125 mg	500 mg / 62,5 mg (cp)	500 mg / 62,5 mg
					1 g / 200 mg
					2 g / 200 mg

Alternatives à privilégier

Bilan des stocks PUI : formes buvables d'AMX /AMC

MOLECULE	FORME GALENIQUE	DOSAGE	Stock PUI + AGEPS 05/12 (UCD)	Quantités moyennes consommées / mois (UCD)	Ratio stocks 5 déc / consos moy mensuelles (UCD)
AMOXICILLINE	ORALE PEDIA	AMOXICILLINE 125 MG PDR PR SUSP BUVABLE	86	21	404 %
		AMOXICILLINE 250 MG PDR PR SUSP BUVABLE	209	173	121 %
		AMOXICILLINE 500 MG POUDRE ORALE FLACON	15*	94	16 %
	ORALE AD	AMOXICILLINE 1 G COMPRIME DISPERSIBLE	48 063	30 375	158 %
AMOXICILLINE + INHIBITEUR BETALACTAMASE	ORALE PEDIA	AMOXICILLINE+CLAV AC 100MG/12,5MG PDR VO	178	238	75 %
	ORALE AD	AMOXICILLINE+CLAV AC 1G/125MG PDR ORALE	53 281	28 083	190 %

*pas de stock AGEPS car médicament disponible via le grossiste-répartiteur

Des causes identifiées et plurifactorielles (1)

- Un sujet plus récent et très complexe
- Un suivi mis en place à l'ANSM depuis septembre 2021
- Problèmes de **matières premières**
 - Plastiques, métaux (précieux), non tissé, coton,
 - Ex. gants nitrile, vinyle (variable au cours du temps)
- Problèmes de **transport**
 - Pénurie +++ de containers / fret maritime
 - Coût du fret maritime et aérien
 - Coût du transport routier
 - Coût de l'énergie
- **Crise économique per/post Covid**



Des causes identifiées et plurifactorielles (2)

- Déséquilibre entre offre et demande
 - Pandémie Covid-19
 - Usines en sous-production en raison des personnels confinés ou temporairement fermées (confinements à répétition)
- Guerre en Ukraine : → conséquences sur acier, aluminium, papier,...
- Evolution réglementaire / règlement européen (RDM) depuis mai 2021
 - Augmentation des exigences réglementaires/ cliniques / documentaires
 - Nombreuses conséquences /complexité des dossiers
- Arrêt de fabrication de nombreuses gammes de DM → Moindre concurrence
- Retard de certification « CE » (« embolie » au niveau des ON) → suspension CE si concurrence ou dérogation ANSM si produit sans concurrence

Quelques données

- A la différence des médicaments, peu de données disponibles actuellement
- Enquête Flash ANSM en lien avec Euro-Pharmat (nov. 2022)
 - 12 établissements ont répondu
 - En moyenne, 1 500 ruptures par an générées par 130 fournisseurs
 - + 25 % entre 2021 et 2022
 - Environ 50 références en arrêt de commercialisation en 2022
 - DM de niche ou « orphelins » posent souci +++, en raison de l'absence de remplacement possible



Des exemples

- Cathéters
 - KT pédiatrique (Vygon, KT ombilical, KT tunnelisés silicone, ...)
 - PICCLINE (Cook) chez adulte et enfant → quelques alternatives
 - KT artériels (Prodimed) → quelques alternatives
- Sondes de nutrition entérale (nasogastrique) pédiatrique
 - Sonde PU +/- sondes silicone
 - Rupture Vygon → alternative chez Cair
- Sondes d'intubation : sensible pour petites tailles
- Seringues de petit volume pour pousse-seringue
 - Seringues de 10 mL BD Plastipak (sté. rayons gamma), compatible PSE - rupture pour quelques mois
 - Recherche en cours, en lien avec cliniciens, PUI, ingénieurs biomédicaux, ANSM, ...
- Instrumentation UU (depuis plusieurs mois)
 - Cas de Prodimed / CCD
- Divers sets de soins
 - Set sutures, set sondage urinaire,...

KT : Cathéter
PSE : Pousse-seringue électrique
PU : Polyuréthane
PUI : Pharmacie à usage intérieur
UU : Usage unique

Des conséquences sur l'organisation des soins

- Mission de l'**autorité compétente** (ANSM)
 - Comité d'interface avec les industriels des DM et groupe de travail « ruptures de stock et d'approvisionnement des DM et DMDIV : ANSM + Hospitaliers + SNITEM + DGS + DGE
 - Suivi des alertes et actions à mettre en oeuvre



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

DM : Dispositifs médicaux

DMDIV : Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

DGE : Direction générale des entreprises

DGS : Direction générale de la santé

SNITEM : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales

Des conséquences sur l'organisation des soins et la prise en charge des patients

- Désorganisation +++ dans l'organisation des soins et la prise en charge des patients
 - Très chronophage (PUI, unités de soins)
 - Matériel de remplacement pas toujours adapté aux pratiques
 - Risque de retard dans la prise en charge du patient
- Un risque supplémentaire dans le parcours de soins ...



BACK UP

Une réglementation française qui s'étoffe

- Loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé - article 47
 - Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain (**définition rupture approvisionnement, centre d'appel d'urgence,...**)
- Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - article 151 (**MITM, PGP, information ANSM et professionnels de santé**)
 - Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L.5121-31 du code de la santé publique
- Loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale en 2020 - article 48 (**stock de sécurité**)
 - Décret n°2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national
- Loi n°2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 - article 61 (« **préparations spéciales** » **fabriquées par PUI** pour **ES autorisés** sous certaines conditions)
 - *Décret application CE en attente*

La réglementation européenne s'étoffe aussi

- Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
 - article 81 concernant le **maintien d'une fourniture suffisante et continue de médicaments**
 - article 23 bis sur la **notification à l'autorité compétente si un produit cesse d'être mis sur le marché, à titre temporaire ou permanent**
- Résolution du Parlement européen du 2 mars 2017 sur les options de l'Union européenne pour **améliorer l'accès aux médicaments** (2016/2057(INI))
- Résolution du Parlement européen du 17 septembre 2020 sur la **pénurie de médicaments** - comment faire face à un problème émergent (2020/2071(INI))
 - Sécuriser l'approvisionnement dans l'intérêt des patients, garantir l'accès aux soins médicaux pour tous les patients et rétablir l'indépendance de l'Union en matière de santé
 - Renforcer l'action européenne pour mieux coordonner et compléter les politiques de santé des États membres
 - Renforcer la coopération entre les États membres
 - Prévenir les pénuries et y réagir en cas de crises sanitaires

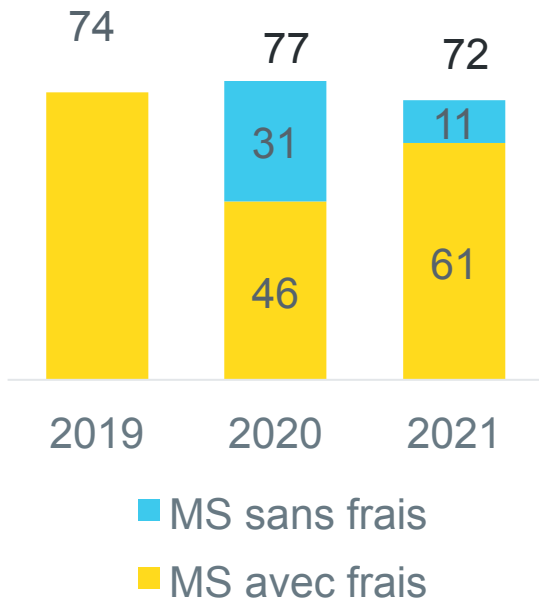
Bilan des stocks PUI : alternatives

MOLECULE	FORME GALENIQUE	DOSAGE	Stock PUI + AGEPS 05/12 (UCD)	Quantités moyennes consommées / mois (UCD)	Ratio stocks 5 déc/ consos moy mensuelles (UCD)
AZITHROMYCINE	ORALE PEDIA	AZITHROMYCINE 40 MG/ML POUDRE ORALE	108*	91	118 %
CEFALEXINE	ORALE PEDIA	CEFALEXINE 250 MG/5ML SUSPENSION BUVABLE	20*	12	163 %
CEFIXIME	ORALE PEDIA	CEFIXIME 100 MG/5 ML POUDRE ORALE	21*	28	75 %
		CEFIXIME 40 MG/5 ML POUDRE ORALE	18*	21	87 %
CEFPODOXIME	ORALE PEDIA	CEFPODOXIME 40 MG/5 ML PDR PR SUSP BUV	43*	10	448 %
CEFUROXIME	ORALE PEDIA	CEFUROXIME 125 MG FORME ORALE	11*	4	275 %
CLARITHROMYCINE	ORALE PEDIA	CLARITHROMYCINE 25 MG/ML GRANUL SUSP BUV	48	16	306 %
PHENOXYMETHYLPENICILLINE	ORALE PEDIA	PHENOXYMETHYLPENICILLINE 0,25MU/5ML SUSP	90	28	323 %
		PHENOXYMETHYLPENICILLINE 0,5MU/5ML SUSP	177	103	172 %
SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME	ORALE PEDIA	SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME BUV	544	165	330 %

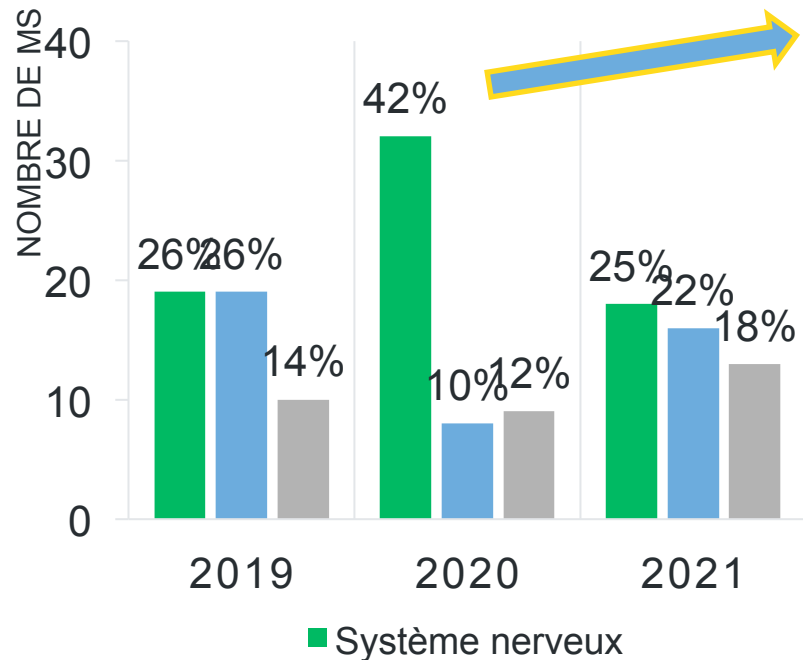
*pas de stock AGEPS car médicament disponible via le grossiste-répartiteur

Lors d'une rupture, un marché de substitution (MS) est mis en place avec ou sans frais (COVID) pour le titulaire défaillant

Nombre de MS au cours du temps



Classe ATC les plus touchées par les ruptures



Médicaments du SNC utilisés pendant la période COVID
(midazolam, curares, sufentanil...)

Augmentation des ruptures sur les formes IV pendant la période COVID

Impact économique

MS avec frais

Coût annuel à la charge des fournisseurs défaillants :
 2019 : 1 406 585 €
 2020 : 793 574 €
 2021 : 387 589 €

MS sans frais

Coût annuel pour l'AP-HP :
 2020 : 3 007 423€
 2021 : 432 072€

