Académie nationale de Pharmacie

RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

« *Indisponibilité des médicaments* »

Rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 20 juin 2018

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ce rapport

TABLE DES MATIÈRES

Synthèse 4
Recommandations 6
Abréviations et définitions 10
Introduction 14
CHAPITRE I - Données quantitatives 20
CHAPITRE II - Répercussions des ruptures d'approvisionnement en médicaments sur les patients ... 26
2.1. Anesthésie-réanimation 28
2.2. Cancérologie 29
2.3. Infectiologie 31
2.4. Autres pathologies : neurologie, cardiologie, pédiatrie 34
Références 35
CHAPITRE III - Les facteurs économiques comme cause de ruptures et pénuries 38
3.1. L'économie du secteur et l'impact des décisions 38
3.1.1. La situation 38
3.1.2. Discussion et propositions 40
3.2. Approvisionnement en substances actives : la fragilité de l'Europe 42
3.2.1. La situation : impact de la mondialisation sur la qualité des principes actifs et les conséquences potentielles sur la santé publique : difficultés rencontrées par les industriels du médicament et les fabricants de matières premières, les pistes de travail 42
3.2.2. Discussion 45
3.3. Approvisionnement en médicament (le produit fini) : la difficulté d'anticiper les besoins .. 46
3.3.1. État de la situation 46
3.3.2. Discussion 48
3.4. Les procédures d'achat à l'hôpital 50
3.4.1. La situation 50
3.4.2. Discussion 52
CHAPITRE IV - Les facteurs réglementaires 54
4.1. La complexification progressive du cadre réglementaire des variations d'AMM nuit à la flexibilité 54
4.1.1. État de situation 54
4.1.2. Discussion 59
4.2. Le cas des médicaments destinés à des maladies ou des situations cliniques rares 60
4.3. Mesures d'urgence et mesures à plus long terme recommandées 63
CHAPITRE V - Les facteurs techniques et les aspects qualité 65
5.1. Les défauts qualité 65

5.1.1. Le traitement et l'évaluation par la direction de la surveillance du marché de l'Ansm .. 65
5.1.2. Les défauts qualité et l'enquête ISPE de février 2013 (International Society for Pharmaceutical Engineering=ISPE) 66
5.1.2.1. La typologie des défauts qualité entraînant des ruptures 66
5.1.2.2. Les enseignements de l'enquête ISPE (février-mars 2016) 67
5.2. Discussion 69
5.2.1. L'importance d'une démarche pragmatique en analyse de risque 69
5.3. Conclusion 71
CHAPITRE VI - Les vaccins 74
6.1. Introduction sur la vaccination 74
6.2. La fragilité particulière de la « Supply Chain » pour les vaccins 74
6.3. Spécificités des vaccins 75
6.4. Discussion et propositions 78
CHAPITRE VII - Tour d'horizon international 79
7.1. EMA (European Medicines Agency) 79
7.1.1. Suivi des médicaments autorisés centralement ou d'intérêt partagé 79
7.1.2. Impulsion et coordination des réflexions au niveau de l'UE 79
7.1.2.1. Les réflexions à l'EMA : contenu du plan 2012-2015 79
7.1.2.2. Un groupe de travail inter-associations sollicité par l'EMA 82
7.1.2.3. Le groupe des régulateurs 83
7.2. L'enquête menée en 2018 83
7.3. FDA 84
7.3.1. Le plan stratégique initié par le Congrès américain 84
7.3.2. Le contenu du plan de la FDA pour prévenir et atténuer les pénuries de médicaments (octobre 2013) 85
7.3.2.1. Objectif n°1 : Renforcer la réponse d'atténuation 87
7.3.2.2. Objectif n°2 : Développer des stratégies de prévention à long terme 89
7.3.2.3. Les actions recommandées par la FDA destinées aux autres parties prenantes 90
7.3.3. La phase opérationnelle d'atténuation au cas par cas 92
7.4. FIP (Fédération internationale pharmaceutique) 93
7.5. OMS 94
7.6. Suisse 95
7.7. Espagne 97
Constitution du Groupe de travail 99
Auditions 100

SYNTHÈSE

Il y a plusieurs années déjà que l'Académie nationale de Pharmacie, avec d'autres, s'inquiète de la non-disponibilité de médicaments essentiels. Des mesures législatives, réglementaires et professionnelles ont été prises pour mieux informer les pharmaciens et les patients de ces ruptures d'approvisionnement. La mise en place effective de plans de gestion de pénurie (PGP)[1] pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)[2], début 2017, n'a pourtant pas permis de régler la situation et on constate au niveau français, comme au niveau européen, une dégradation plutôt qu'une amélioration de la disponibilité de médicaments, notamment les anticancéreux, les antibiotiques et les vaccins, couvrant des aires thérapeutiques essentielles. Il ne s'agit pas ici de produits nouveaux dont la non-disponibilité est associée, le plus souvent, à des problèmes économiques d'accès au marché durant les premières années de leur commercialisation, **mais bien de produits anciens dont l'usage thérapeutique est bien établi et considéré comme ayant un apport majeur**. Pour les anticancéreux, c'est par exemple le cas du 5FU ou de la vincristine. Pour les antibiotiques, il s'agit, par exemple, de l'amoxicilline. En ce qui concerne les vaccins, plusieurs d'entre eux sont inaccessibles régulièrement en France et en Europe.

Les causes de ces ruptures d'approvisionnements sont multiples et cela nécessite que de nombreux acteurs se coordonnent pour résoudre cette situation, au risque, si rien n'est fait de façon volontariste, de voir se dégrader encore davantage cette situation dans les prochaines années. Les États-Unis, confrontés au même problème, ont déjà réagi et mis en place des solutions qui semblent porter leurs fruits. Il est urgent que la France, et plus largement l'Union Européenne, prenne les mesures qui s'imposent pour le bien des patients qui vivent difficilement ces situations. Les acteurs concernés en France sont aussi bien les industriels que les pouvoirs publics et les organismes de régulation dans le domaine de la santé (Ansm, CEPS, DGS, etc.).

Les causes économiques : le prix de certains anticancéreux ou antibiotiques anciens n'étant pas actualisé voire non soutenu dans un marché compétitif pour les produits nouveaux, cela conduit à des marges trop faibles pour que les industriels investissent dans les structures de production, ce qui peut amener parfois à l'arrêt de la commercialisation. De plus, le différentiel de prix entre les différents États européens est souvent un handicap pour la France, surtout lorsque les stocks sont faibles à tous les niveaux de la chaîne de production et de distribution et ne permettent pas de couvrir les ruptures majeures pour les pays les moins attractifs. Des investissements appropriés, et sur une période significative, seraient nécessaires pour relocaliser la production et le développement en Europe. En outre, au niveau hospitalier, les appels d'offres peuvent induire une situation de mono-source sur le territoire national, le plus souvent sans solution de remplacement (absence de « back-up » c'est-à-dire d'alternatives de remplacement) en cas de rupture chez le seul fournisseur référencé.

Les causes industrielles : la mondialisation de l'industrie du médicament a bouleversé le circuit du médicament : délocalisation de la production des principes actifs (et parfois des produits finis) vers l'Asie (Inde, Chine, Sud-est asiatique, …) pour diminuer les coûts et/ou s'affranchir de contraintes environnementales coûteuses ; complexification de la chaîne logistique (approvisionnement, production, étiquetage pays-dépendant, distribution) ; prévisions de vente de plus en plus difficiles (nouveaux pays, appels d'offres + impact des génériques) ; productions multidestinations (pas assez

---

[1] La loi de modernisation de notre système de santé (LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016) a intégré dans son article 151 de nouvelles dispositions de lutte contre les ruptures. La loi a prévu un ensemble de nouvelles obligations exigibles depuis février 2017, avec la mise en œuvre de plans de gestion de pénurie pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par les exploitants français concernés. Les dispositions de Lutte contre les ruptures d'approvisionnement des médicaments figurent aux article L 5121-29 et suivants du Code de la santé publique.

[2] Les MITM sont définis comme les « médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

de « différenciation retardée[3] » possible) ; centre de décision économique à l'échelle mondiale et loin de l'Europe (USA).

Pour réduire les ruptures et les tensions et produire les quantités nécessaires, les enjeux industriels sont multiples : il s'agit de réduire les délais de production, d'accroître la productivité et, pour cela, de réduire la variabilité des étapes de production. Il s'agit aussi d'investir dans de nouvelles capacités industrielles. Toutes ces améliorations supposent le recours à des « variations d'AMM ». Il est donc nécessaire que les procédures de variation soient optimisées en parallèle si l'on veut pouvoir mettre en place des améliorations rapidement et sans être ralenti par les temps d'évaluation desdites variations.

Les causes réglementaires : on constate une augmentation constante des normes BPF (bonnes pratiques de fabrication) et réglementaires (sans compter les normes environnementales) depuis 20 ans. Ainsi, les BPF sont passées de 50 à 300 pages. On observe également une complexification des traitements administratifs post-AMM (variations) sans coordination entre États. Ainsi, pour la majorité de ces produits déjà anciens et gérés par des AMM nationales, les approbations de modification du dossier d'AMM (variations) sont nationales alors que les entreprises sont mondiales et que les variations décidées concernent nécessairement tous les pays dans lesquels chaque médicament est commercialisé. En conséquence, chaque changement peut prendre jusqu'à cinq ans jusqu'à la dernière approbation (exemple des vaccins). De plus, on constate la mise en place d'exigences réglementaires propres aux nouveaux pays en voie de développement (ex : multiplication du nombre de pays avec recontrôle des lots de vaccins par l'autorité nationale). Enfin, on peut constater un durcissement des inspections sans reconnaissance mutuelle ni accord sur les conclusions (ex : une grande entreprise française a sur l'ensemble de ses sites industriels chaque année 240 inspections, dont 70 pour les 18 sites français).

En conclusion, on observe un effet ciseau entre, d'une part l'augmentation régulière des réglementations (BPF, variations, datamatrix et sérialisation, etc…) et des coûts associés, et, d'autre part, la baisse régulière des prix de vente, rendant progressivement impossible la commercialisation des médicaments anciens à bas prix, en dépit de leur intérêt thérapeutique évident. Il faut trouver les moyens, de façon concertée, de sortir de ce cercle vicieux pour assurer la mise à disposition régulière et sans faille de ces molécules **reconnues comme essentielles par les praticiens notamment en cancérologie, pour les maladies infectieuses et pour les vaccins**, et dont le gouvernement, à juste titre, souligne régulièrement l'importance pour la population.

L'Académie nationale de Pharmacie a élaboré les recommandations qui suivent en :

- individualisant les éléments de gouvernance et les mesures possibles pour résoudre les défis économiques, réglementaires et de qualité ;
- distinguant les mesures à prendre d'urgence pour atténuer immédiatement le phénomène de rupture et les mesures à plus long terme pour le prévenir, en apportant des éléments particuliers aux vaccins.

[3] La différenciation retardée est un mode de production qui permet de repousser le plus possible en aval la personnalisation des produits dans le cycle de production. Pour le médicament, la personnalisation correspondrait à la dernière phase de production c'est-à-dire la phase de conditionnement secondaire (mise en étui) dans la langue du pays où le lot sera livré. Ce mode de production permettrait une adaptabilité optimale au plus près des besoins. Cependant, ce mode de production est, à ce jour, compromis pour les médicaments anciens (enregistrés dans les États membres, avant les années 2000, c'est-à-dire avant le passage systématique par les procédures harmonisées d'enregistrement), en raison de formules, et/ou d'étiquetages des conditionnements primaires **légèrement différents**, ce qui ne permet pas de diriger une production vers une ligne de conditionnement secondaire pour l'étiqueter **au dernier moment** dans la langue du pays qui est en tension d'approvisionnement.

RECOMMANDATIONS

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

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

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

RECOMMANDATIONS SUR L'INDISPONIBILITÉ DES « MÉDICAMENTS INDISPENSABLES »[4]

Validées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie (11 juin 2018)

Considérant

- les ruptures d'approvisionnement de médicaments anciens, dont l'usage thérapeutique est considéré comme ayant un apport majeur et non remplaçable dits « médicaments indispensables », tels que certains anticancéreux, antibiotiques, vaccins ;
- qu'en dépit des mesures législatives, réglementaires et professionnelles prises ces dernières années, la situation risque de se dégrader si des mesures complémentaires appropriées ne sont pas envisagées ;
- le confinement sectoriel et la segmentation des territoires institutionnels entraînant un manque de communication et de coordination entre les parties prenantes (industries, distributeurs, Autorités réglementaires, Agences, organismes payeurs).

L'Académie nationale de Pharmacie propose de distinguer les mesures à prendre d'urgence *pour atténuer immédiatement* le phénomène de rupture, et les mesures à plus long terme pour *les prévenir*.

► Dans le cadre des mesures d'urgence, elle recommande les mesures suivantes :

1. Mesures de gouvernance

- Désigner au plus haut niveau de l'État (par exemple au niveau du Premier Ministre) un coordonnateur des actions à mettre en œuvre, qui sera chargé de :
  - mettre en place un « Groupe élargi » constitué des représentants des Administrations et Agences concernées, de l'Industrie, des pharmaciens hospitaliers et officinaux, des Académies ;
  - recenser les « médicaments indispensables », en incluant les formes pharmaceutiques et les dosages, avec l'aide des professionnels de santé concernés ;

[4] S'entend dans le contexte d'un risque de pénurie ou de rupture ou tension d'approvisionnement et pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique

- définir le plan d'action pour chaque produit identifié, accompagné des objectifs opérationnels (délais de mise en œuvre) par chacune des Administrations concernées, chaque acteur ayant sa feuille de route ;
- organiser des réunions d'étapes régulières pour vérifier les avancées et les points de blocage ;
- rester pragmatique, c'est-à-dire ne pas attendre d'avoir identifié l'ensemble des mesures à prendre dont celles à long terme, pour initier les premières démarches et, au contraire, mettre en place rapidement les mesures à retour positif immédiat ;
- rendre public ce plan d'action et publier régulièrement son état d'avancement.

2. Mesures économiques d'urgence

- Identifier ceux des « médicaments indispensables » recensés par le Groupe élargi, dont le prix est la condition limitante de disponibilité et réviser leur prix.

- Au niveau hospitalier :

  - revoir d'urgence les conditions d'appels d'offres :
    - ✓ pour encourager la multiplicité des fournisseurs (ex. : régionalisation + multi-attribution) des « médicaments indispensables », afin de maintenir une présence d'opérateurs en nombre suffisant ;
    - ✓ allonger le délai de façon significative entre l'obtention de l'appel d'offres et le début effectif de l'exécution du marché ;
    - ✓ imposer des quantités contractuelles prévisionnelles comportant une marge de variation raisonnable pour permettre aux industriels une meilleure programmation des campagnes de fabrication ;
  - créer un plafond de différentiel de prix acceptable en cas de défaillance du titulaire du marché ;
  - promouvoir auprès des centrales d'achat et groupements de commandes une bonne anticipation des procédures d'appels d'offres.

3. Mesures d'applications réglementaires

- Au niveau des autorisations de mise sur le marché et des inspections BPF :

  - respecter les délais d'enregistrement réglementaires (AMM et variations d'AMM) ;
  - proposer une révision des lignes directrices européennes (et notamment l'annexe 15 des BPF sur la qualification et la validation) pour prévoir le cas des petites productions, et traiter des cas où le nombre de trois lots industriels de validation n'est pas réaliste ;
  - prévoir un système d'accompagnement et de dialogue avec les industriels, sur un mode de flexibilité réglementaire à l'instar de ce qui a été mis en place par les États-Unis en 2013.

► Dans le cadre du développement de stratégies de prévention à moyen et long terme

o *Mesures de gouvernance*

- Au niveau du Groupe élargi :

- prévoir la poursuite de son activité :
  - ✓ pour assurer l'évaluation des impacts de lutte contre les pénuries et mettre à jour la liste des « médicaments indispensables » identifiés par le groupe, en prévoyant des plans d'actions pluriannuels ;
  - ✓ mettre en place une concertation institutionnalisée et permanente avec les organisations professionnelles et les industriels concernés ;

- Au niveau de la Commission européenne :
  - solliciter la création d'un comité stratégique (avec toutes les Directions concernées – Industrie, Recherche, Santé notamment) dont une des missions serait de limiter les effets de "dumping" entre les États membres.

- *Mesures économiques*
  - Créer les conditions d'une relocalisation de la synthèse des substances actives (voire de certains excipients indispensables à la formulation pharmaceutique) en Europe, pour atteindre, par paliers, une indépendance de l'Europe (de l'ordre de dix ans) pour les « médicaments indispensables » par exemple en :
    - créant une taxe à l'importation en Europe des substances actives fabriquées hors Europe (sur le modèle de la redevance GDUFA américain) ;
    - développant un crédit d'impôt-production pour encourager la relocalisation de l'outil industriel pour les matières actives et les formes pharmaceutiques injectables en incluant, si nécessaire, le redéveloppement de procédés environnementaux compatibles ;
    - encourageant la recherche française et européenne en matière de nouveaux procédés de synthèse, notamment *via* la recherche institutionnelle ;
    - pour les « médicaments indispensables » identifiés, promouvoir l'harmonisation des formes et des formules pharmaceutiques au niveau européen.

- *Mesures réglementaires*
  - Inciter la Commission européenne et l'EMA à s'impliquer dans une démarche d'harmonisation internationale pour obtenir un cadre partagé d'évaluation des contenus des dossiers de variation, des définitions et des processus de décision harmonisés (reconnaissance mutuelle à intégrer aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM)) afin de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois sans réponse des administrations.

  - Faciliter les démarches des industriels visant à la convergence des conditionnements primaires et des notices des médicaments anciens au travers de l'Europe, pour <u>faciliter la différenciation retardée</u>[5].

  - Pour les médicaments hospitaliers, étudier la possibilité de flashcode/data matrix pour un accès à une notice « universelle ».

[5] La différenciation retardée consiste à standardiser au maximum les opérations de fabrication y compris de conditionnement primaire et secondaire et à intégrer aussi tardivement que possible les éléments spécifiques à un produit (par exemple les mentions légales d'étiquetage spécifiques à un pays) de manière à s'adapter au mieux au besoin du marché et aussi à réduire les coûts de stock

- *Mesures administratives relatives à l'aspect suivi de la qualité*
  - Substances actives : recenser les sources d'approvisionnement validées et établir un catalogue public, disponible de façon claire, sur le site de l'EMA.
  - Produits finis :
    - recenser au niveau européen les sites industriels capables de fabriquer des médicaments injectables ;
    - au niveau européen, rapprocher les doctrines d'inspections et initier une démarche de flexibilité réglementaire.

► Mesures spécifiques relatives aux vaccins

- Réduire au strict nécessaire les contrôles de libération lot par lot réalisés par les autorités réglementaires ; dans ce cadre, travailler, au niveau international, à l'élimination des tests sur animaux au profit de méthodes *in vitro* et prévoir une reconnaissance mutuelle, entre les autorités réglementaires, de leurs résultats.
- Informer l'industrie le plus en amont possible des changements de recommandation vaccinale (calendrier et obligations) ;
- Rechercher une harmonisation des calendriers européens des vaccinations (obligatoires et recommandées).
- Harmoniser le plus possible les conditionnements et les notices, pour faciliter la différenciation retardée.

* *

*

ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

AGEPS	**Agence Générale des Équipements et Produits de Santé** Pôle d'intérêt commun de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en lien fonctionnel avec la *Direction économique, financière, de l'investissement et du patrimoine*, elle met en œuvre la politique de l'AP-HP en matière d'équipements et de produits de santé, dont les médicaments et les dispositifs médicaux. Ses équipes sont pluridisciplinaires et constituées de : pharmaciens, ingénieurs biomédicaux, cadres de santé, experts, rédacteurs de marché, techniciens, etc.
AESGP	**Association of the European Self-Medication Industry** Sigle anglo-saxon de l'association de l'industrie européenne de l'automédication
AIFA	**Agenzia Italiana del Farmaco** – Agence italienne de la pharmacie
Ansm	**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** (France)
AMM	**Autorisation de mise sur le marché**
AnP	**Académie nationale de Pharmacie**
APIC	**Active Pharmaceutical Ingredients Committee** / comité des ingrédients pharmaceutiques actifs, est un groupe sectoriel du CEFIC (Conseil européen de l'industrie chimique). Il est organisé en sous-comités et hébergé par le secrétariat du CEFIC. Cette association professionnelle est très impliquée dans le cursus de préparation des guidelines ICH.
ATU	**Autorisation temporaire d'utilisation**
BPF	**Bonnes pratiques de fabrication**
CA	**Chiffre d'affaires**
CBER	**Center for Biologics Evaluation and Research** (USA). Le CBER est le centre, au sein de la FDA, qui réglemente les produits biologiques à usage humain en vertu des lois fédérales américaines.
CEFIC	**Conseil européen de l'industrie chimique**
CEP	**Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne** (pour les matières premières essentiellement des principes actifs)
CEPS	**Comité économique des produits de santé** (France)
CLAPS	**Club des acheteurs des produits de santé** créé par onze importantes structures d'achat de produits de santé pour le compte des établissements de santé et médico-sociaux. Il a pour vocation d'être un lieu de réflexion et d'analyse des évolutions et des contraintes de l'environnement hospitalier : dématérialisation des process et des procédures, évaluation des dispositifs médicaux innovants, intégration des exigences du développement durable, etc.

CMC	Sigle international (anglo-saxon) utilisé pour désigner la partie qualité du dossier d'AMM : Il signifie *Chemical, Manufacturing, Control*
CMDh	The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (il fonctionne au sein de l'EMA)
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé (France), instance de dialogue entre l'État et les industries de santé (instance sous l'autorité du Premier Ministre).
DCE	Dossier de consultation des entreprises (procédure d'appels d'offres)
DCI	Dénomination commune internationale
DGS	Direction générale de la santé (France) – Ministère des solidarités et de la santé. Cette direction prépare la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre. La politique du médicament est gérée au sein de la *Sous-Direction de la politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins*
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (France) – Ministère des solidarités et de la santé. Cette Direction élabore et s'assure de la mise en œuvre des politiques publiques en vue de satisfaire les besoins de soins de la population française tout en assurant la pérennité d'un financement solidaire. Elle met en œuvre les grandes orientations de la stratégie nationale de santé.
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé. La DEQM est l'organisation du Conseil de l'Europe ayant vocation à protéger la santé publique en permettant le développement, favorisant la mise en application, et contrôlant l'application de normes de qualité qui garantissent des médicaments sûrs et leur utilisation en toute sécurité. Ses normes constituent des références scientifiques reconnues dans le monde entier. La Pharmacopée européenne est juridiquement contraignante dans les États membres, dont la France. Le Conseil de l'Europe est une organisation intergouvernementale instituée le 5 mai 1949 par le traité de Londres. Par le biais des normes juridiques dans les domaines de la protection des droits de l'homme, du renforcement de la démocratie et de la prééminence du droit en Europe, c'est une organisation internationale dotée d'une personnalité juridique reconnue en droit international public et qui rassemble 820 millions de ressortissants de 47 États membres.
DKMA	Danish Medicines Agency Sigle anglo-saxon de l'Agence des médicaments danoise.
EDQM	European Directorate for the quality of medicines & healthcare - Sigle en langue anglaise de la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe (Cf. DEQM)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations -Sigle anglo-saxon de l'association européenne des industries et des organisations professionnelles pharmaceutiques. Il s'agit d' une organisation professionnelle européenne regroupant 33 associations nationales et 40 firmes pharmaceutiques, porte-parole des 2.200 firmes pharmaceutiques européennes dédiées à la recherche, au développement de nouveaux traitements.

EGA	**European Generic Medicines Association** devenue en 2016 Medicines for Europe – association européenne des médicaments génériques et des biosimilaires
ELSAN	Groupe d'établissements d'hospitalisation privée
EMA	**European Medicines Agency** - Agence européenne des médicaments
FDA	**Food and Drug Administration** (USA) – agence américaine des médicaments
FIP	**Fédération internationale pharmaceutique**
GAM	**Groupement d'achats mutualiste**
GEMME	L'association **GEnérique - Même MEdicament** (France) représente les professionnels et industriels français du médicament générique et du médicament biosimilaire,
HAS	**Haute Autorité de santé** (France)
HCL	Établissements de santé des **Hospices civils de Lyon**
HELPEVIA	Groupement d'achat d'établissements de santé indépendants et des groupes opérateurs des secteurs sanitaire, médico-social
ICH	Sigle anglo-saxon de l'Association Conférence internationale sur l'harmonisation
IGAS	**Inspection générale des Affaires sociales** (France)
ISPE	**International Society for Pharmaceutical Engineering**
JOUE	**Journal officiel de l'Union européenne**
Leem	**Les Entreprises du médicament**, organisation professionnelle qui regroupe les entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique en France et compte aujourd'hui plus de 260 entreprises adhérentes
MITM	**Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur**, médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.
MHRA	**Medicines and Healthcare products Regulatory Agency** (UK)
OMS	**Organisation mondiale de la Santé**
ORPEA	Groupe européen de structures spécialisées dans la prise en charge des pertes d'autonomie (maisons de retraite, essentiellement médicalisées, etc.)
PIC/S	**Pharmaceutical Inspection Convention - Scheme**
PDA	**Parenteral Drug Association** - Association des médicaments parentéraux
PGP	**Plan de gestion de pénurie**

PPTA	Plasma Protein Therapeutics Association. Association des principaux fabricants privés de protéines plasmatiques thérapeutiques
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RESAH	Réseau des acheteurs hospitaliers, Groupement d'intérêt public
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SFSTP	Société française des sciences et techniques pharmaceutiques
SICOS-Biochimie	Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie,
SUPPLY CHAIN	Chaîne logistique d'approvisionnement
TGA	Therapeutic Goods Administration (Agence en charge du médicament en Australie)
UNICANCER Achats	Réseau hospitalier français qui regroupe les 18 Centres de lutte contre le cancer français (CLCC) ainsi que des établissements de santé privés à but non lucratif,
UE	Union européenne
UniHA	Groupement de coopération sanitaire, créé à l'initiative des hôpitaux publics - Un réseau coopératif d'achat regroupant 67 hôpitaux publics français
VIVALTO	Réseau de 25 établissements de santé du Grand Ouest (4ème acteur au niveau national dans le domaine de l'hospitalisation privée)

INTRODUCTION

Les ruptures d'approvisionnement des médicaments constituent une véritable préoccupation de santé publique. Depuis le milieu des années 2000, les professionnels de santé de tous les pays, dont la France, ont pu constater la hausse constante du nombre de ruptures. Ce phénomène, qui touche à la fois la pharmacie d'officine et les hôpitaux, concerne aussi bien les nouveaux que les anciens médicaments et les génériques.

✧ Depuis 2008, le sujet des risques liés à l'indisponibilité et aux pénuries de médicaments est abordé de façon systématique au sein de l'Académie nationale de Pharmacie, compte tenu de son importance pour la santé publique.

✧ Deux *séances thématiques* publiques ont été programmées, l'une, consacrée aux pénuries en matières premières pharmaceutiques, s'intitulant « *Mondialisation et Santé publique* » (20 avril 2011) et l'autre, visant à faire le point de tous les phénomènes en jeu dans les ruptures, s'intitulant « *Médicaments, ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement : une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles* » (20 mars 2013). Cette séance thématique du 20 mars 2013 a eu effectivement l'immense intérêt d'illustrer la multiplicité, le polymorphisme des causes, même si une des principales causes-racine est liée à la mondialisation. Tout se passe comme si le phénomène s'amplifiait, entraîné dans un cercle vicieux dont il serait de plus en plus difficile de s'extraire. La mondialisation est à l'œuvre sur le marché pharmaceutique depuis de nombreuses années et tout spécialement sur le marché des matières premières à usage pharmaceutique. La pression sur les prix a entraîné une délocalisation massive de la production des substances actives pharmaceutiques, plus spécifiquement en dehors des pays occidentaux. Or, sans substances actives pharmaceutiques (matières premières), il n'y a pas de fabrication de produits finis (médicaments) possible, sachant que la quasi-totalité des médicaments contenant ces substances (comprimés, solutions buvables, préparations injectables, etc.) vendus en France sont fabriqués en Europe ou en Amérique du Nord. [6]

En 2011 déjà, l'Académie alertait sur le fait que le bilan risques/opportunités de ces tendances était devenu défavorable au point de menacer la santé publique. Les risques de pénurie en matière première et, *in fine,* en médicaments nécessitaient un renouvellement des moyens et des méthodes de lutte à mettre en œuvre.

✧ Les alertes sur l'urgence de la situation semblaient avoir trouvé leur écho lorsqu'en 2013, une des mesures (mesure 27) du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS)[7] fut intitulée : *« Créer les conditions d'un maintien ou d'un rapatriement des ressources humaines et industrielles en Europe pour garantir la continuité de la production de la filière santé ».*

Dans le rapport du CSIS, l'État prenait l'engagement de mettre en place une structure d'échanges entre les professionnels, les associations d'usagers et les pouvoirs publics, dont l'objectif aurait été notamment *de caractériser le degré de dépendance, en identifiant notamment les compétences et les capacités de production disponibles,* et *d'identifier les maillons à renforcer (activités de fabrication de substances actives à maintenir ou à relocaliser, site de fabrication de produits de santé dont le degré de fiabilité doit être garanti),* et s'engageait aussi à promouvoir cette démarche au niveau européen.

---

[6] Si 80% des substances actives non biologiques tombées dans le domaine public (brevet échu) sont synthétisées en Inde et Asie du Sud-est, les médicaments (notamment les génériques), à base de ces substances actives, vendus en France sont majoritairement fabriqués en Europe (en 2017, sur 990 millions de boîtes de spécialités génériques vendues en France , 40 % sont fabriquées en France, 11% en Allemagne, 7 % en Espagne, 4 % aux Pays Bas, 4 % en Irlande, 2 % en Grande Bretagne (Source Gemme).

[7] Rapport du Premier Ministre daté du 5 juillet 2013 *Mesures stratégiques pour une industrie responsable, innovante et compétitive contribuant au progrès thérapeutique, à la sécurité sanitaire, à l'économie nationale et à l'emploi en France ; disponible sur le site* www.sante.gouv.fr

✧ Cependant, peu d'actions concrètes suivirent ces déclarations d'intention, même si les acteurs de la santé publique n'ont cependant pas été sans agir.

- C'est ainsi que le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens a mis en place, en novembre 2016, un système d'alerte directe entre les pharmacies d'officine et les industriels, grâce à un logiciel « DP-Ruptures ». Bien évidemment, ce système ne permet pas d'éviter une rupture dont l'origine est en amont de la chaîne logistique d'approvisionnement (« Supply Chain »[8]) (et notamment en production). Cependant, il permet de résoudre des situations où le médicament n'est pas vraiment en rupture de stock mais en tension d'approvisionnement et indisponible, pour des raisons diverses, chez le grossiste-répartiteur qui livre l'officine. Plus de 60 % des 22 000 pharmacies françaises[9] (13 628 à la date du 23 mai 2018) sont déjà connectées avec 72 firmes pharmaceutiques. En outre, DP-Ruptures permet de faire tous les mois un état des lieux à jour des ruptures en France, ce qui n'est pas le moindre de ses intérêts pour surveiller le phénomène.

- De plus, beaucoup d'industriels avaient anticipé une mesure que le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 a rendu obligatoire, avec la mise en place, par les firmes exploitantes, de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur (PUI) des établissements de santé et aux grossistes-répartiteurs. Ces centres sont organisés de manière à faciliter la distribution au cas par cas de la spécialité manquante dès que l'indisponibilité de la spécialité chez le grossiste-répartiteur est confirmée voire anticipée. Il s'agit souvent de médicaments faisant l'objet d'exportations parallèles à partir de la France, du fait d'un différentiel du prix français par rapport à d'autres marchés européens plus rémunérateurs.

- Les patients traités en ambulatoire pour une affection chronique ont aussi contribué, à leur façon, à une meilleure maîtrise du phénomène. Ils ont été éduqués et ont compris que le temps était révolu où l'officine était assurée d'être livrée en moins de trois heures. Ils anticipent mieux leur renouvellement de traitement et leur déplacement.

- De son côté, l'Agence nationale de sécurité des médicaments (Ansm) gère de façon rapprochée, avec les industriels, les ruptures de stock pour les médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante. Par exemple, elle recherche avec l'industriel l'existence de médicaments disponibles à l'étranger s'il en existe et accélère les processus d'importation, tout en vérifiant le niveau de qualité des produits. Bien souvent, malheureusement, en dépit des efforts, il n'existe pas de réponse immédiate. Dans tous les cas, l'Ansm informe presque en temps réel les professionnels de santé et travaille aux solutions thérapeutiques palliatives dans l'intervalle, en y associant souvent les sociétés savantes. Par ailleurs, elle suit précisément le stock national pour certains produits, en colligeant les informations demandées aux industriels.

---

[8] *Supply Chain* sont les termes anglo-saxons utilisés pour désigner la chaîne logistique d'approvisionnement. La *Supply Chain Management* définit l'ensemble des ressources, moyens, méthodes, outils et techniques destiné à piloter le plus efficacement possible la chaîne globale d'approvisionnement depuis le premier fournisseur jusqu'au client final. Il s'agit, poste par poste et étape par étape, d'estimer au plus juste les besoins, les disponibilités et les capacités, afin de mieux synchroniser les éléments de la chaîne globale d'approvisionnement et de fabrication.

[9] Chiffres du Conseil de l'Ordre des pharmaciens au 23 mai 2018

- Nombre d'officines connectées à DP-Ruptures en mode intégré : 13 628 sur un total de 21 798 officines soit 63% des officines
- Nombre d'officines ayant un accès mode web à DP-Ruptures : 727
- Nombre de PUI ayant un accès mode web à DP-Ruptures : 161
- Nombre de laboratoires abonnés à DP-Ruptures : 72

- Pour ces médicaments (MITM), la récente loi de modernisation de notre système de santé (Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016) a intégré dans son article 151 de nouvelles dispositions de lutte contre les ruptures. Cette loi a prévu un ensemble de nouvelles obligations exigibles depuis février 2017, tant pour les industriels, comme la mise en œuvre de plans de gestion de pénurie par les exploitants français concernés, que pour les grossistes-répartiteurs, comme l'interdiction d'exporter si la rupture concerne ce type de médicament.
  Son décret d'application (décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments) est venu remplacer et compléter le précédent décret de 2012. Il a redéfini la notion de rupture d'approvisionnement en distinguant la rupture issue de la fabrication de celle liée à la distribution (suivant en ce sens les recommandations de l'AnP émises en 2013) et fixé les critères permettant d'identifier les MITM pour lesquels les industriels ont dû mettre en place un plan de gestion de pénurie (PGP) à compter du 20 janvier 2017.
- Concernant les PGP, les équipes pharmaceutiques françaises des établissements pharmaceutiques exploitant les médicaments, sous la conduite et la responsabilité de leur pharmacien responsable, se sont dès lors mobilisées pour répondre à cet enjeu d'amélioration de la gestion de crise, en prévoyant notamment les mesures de palliation de façon anticipée pour éviter toute perte de temps le moment venu. Dans l'esprit des Autorités, ces obligations ont aussi pour vocation de permettre la diminution des effets négatifs des ruptures de stocks. Cependant, le phénomène est bien plus profond et ces dispositions unilatérales pour endiguer un phénomène dont les causes sont largement liées à la mondialisation, à l'augmentation de la demande mondiale, à l'augmentation des exigences réglementaires et de qualité, à la fragmentation et la complexification de la chaîne de fabrication et de distribution des médicaments ne peuvent être opérantes à elles-seules !

- Les chiffres de 2017 restent inquiétants. Certes, à l'officine, les données remontées par le portail DP-Ruptures montrent une amélioration des ruptures d'approvisionnement, certainement grâce à une meilleure anticipation des renouvellements par les pharmaciens d'officine et des patients et une plus grande réactivité des exploitants. Ils restent encore élevés. Cependant, les ruptures de stocks (pour des causes en amont de la distribution) proprement dites sont en augmentation. *Plus grave, l'hôpital est confronté à des pénuries sévères d'anticancéreux sans alternative thérapeutique, d'antibiotiques majeurs, de médicaments du système nerveux central*. On assiste même à certaines pénuries complètes de substances actives avec des conséquences en cascade, puisque les usines de fabrication du médicament (le produit fini) par le monde sont alors privées de la matière active. Et même si le producteur d'origine (du médicament princeps) a pu conserver parfois la maîtrise de la phase de synthèse pour approvisionner ses propres usines de fabrication de médicaments, il sera vite débordé par la demande mondiale. *L'offre n'est plus du tout en correspondance avec le niveau de la demande mondiale*. C'est l'effet domino ou « rupture en cascade » bien connu.

✧ La géopolitique est également à prendre en considération. La forte dépendance des marchés occidentaux vis-à-vis des productions indiennes et chinoises des matières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public est devenue le talon d'Achille. Et l'on en voit les effets presque chaque jour. En quelques années, la Chine est devenue, avec l'Inde, le principal producteur de substances actives de synthèse. Or, la récente décision des autorités chinoises de s'attaquer de front au problème de la pollution croissante de l'air en fermant drastiquement des sites industriels ou en imposant une réduction de leur niveau de production a eu très vite des conséquences sur le monde pharmaceutique. Les efforts de la Chine pour lutter contre la pollution remontent à 2013, lorsque le gouvernement chinois a annoncé dix mesures dans le but d'assainir l'air du pays, comprenant la réduction des émissions des industries fortement polluantes de 30 % d'ici la fin de l'année 2017. Les valeurs de

pollution n'étant que très partiellement améliorées, courant 2017[10], les autorités ont drastiquement coupé l'approvisionnement en électricité de certaines grandes zones industrielles. Par effet domino, les conséquences en ont été presque immédiates pour l'industrie du médicament : c'est ainsi qu'on observe une pénurie mondiale d'amoxicilline et d'acide clavulanique[11], principes actifs d'Augmentin® (association d'amoxicilline et d'acide clavulanique) et de ses génériques. Ajoutons à cela que, dans le cas particulier de l'amoxicilline sodique qui est utilisée pour les formes injectables, le fabricant chinois « Zhuhai United Laboratories » a fait l'objet en juin 2015 d'une décision de suspension du certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP) par la DEQM[12] et d'un avis de non-conformité publié sur la base communautaire EudraGMDP[13]. On se rend compte ici, avec ce seul exemple, qu'il est indispensable d'agir et de prendre conscience des risques que fait peser la grande dépendance de l'Europe vis-à-vis des sources d'approvisionnement en matières premières pharmaceutiques correspondant à des **pans entiers de notre pharmacopée de base**. Même s'il existe d'autres causes de ruptures en matières premières pharmaceutiques que celles induites par les décisions du gouvernement chinois, cet exemple est en lui-même emblématique de l'aspect stratégique de la question. Il n'y a nulle stigmatisation dans nos propos car les efforts écologiques à marche forcée de la Chine sont exemplaires et essentiels pour la planète. Notre volonté est seulement d'illustrer qu'il est temps de s'attaquer au fond des problèmes et de mettre en place une politique industrielle structurante, ambitieuse et globale sur le long terme, à différents niveaux, national, européen et même mondial, compte tenu des effets dominos de nombreuses décisions géostratégiques ou politiques. Ce n'est plus uniquement un sujet de santé publique, c'est un sujet qui touche aux intérêts vitaux de notre continent.

✧ À ce sujet, l'AnP a programmé une séance le 18 mai 2016 sur « *Les biotechnologies au service de la production des médicaments d'aujourd'hui et de demain* » considérant dans ses recommandations que celles-ci pourraient limiter la pénurie en certaines substances actives, souvent à l'origine des ruptures d'approvisionnement voire d'indisponibilités pérennes et donc participer à l'indépendance de la France en termes de matières premières, source de médicaments. Pour cela, l'Académie nationale de Pharmacie attirait vivement l'attention des pouvoirs publics et partenaires concernés sur la nécessité de soutenir les activités de recherche et développement ainsi que la filière industrielle (cf. document intitulé « Technologies 2020 ») permettant aux entreprises françaises de relever les défis d'une concurrence internationale accrue dans le domaine des biotechnologies.

✧ De nombreux rapports ont été publiés sur les ruptures et pénuries de médicaments, analysant leurs différentes causes.

Le plus exhaustif est celui proposé en 2013 par un groupe d'experts européens indépendants, sur commande de European Association of Euro-Pharmaceutical Companies (EAEPC). Ce rapport est connu sous le nom de Birgli Report « *An Evaluation of Medicines Shortages in Europe with a more in-depth review of these in France, Greece, Poland, Spain, and the United Kingdom* ».

Cette enquête minutieuse est intéressante à plus d'un titre. Outre qu'elle recense et montre que les causes racines sont multiples et varient en fonction du marché, du temps, du produit et bien sûr de la cause racine elle-même, elle identifie surtout un point de faiblesse à souligner d'emblée : **un manque de communication et de coordination entre toutes les parties prenantes concernées** (industriels,

---

[10] En octobre 2017, la Chine a fermé jusqu'à 40 % de ses usines dans une lutte sans précédent contre la pollution. Ces usines ont été temporairement fermées par des inspecteurs de sécurité. Plus de 80 000 usines sont concernées par un dépassement des limites d'émission. Le Ministre de la Protection de l'environnement Li Ganjie lors d'une conférence de presse en marge du 19ème Congrès national du Parti communiste chinois a annoncé que d''ici 2020, l'objectif est d'atteindre 80 % de jours de qualité de l'air dans les 338 principales villes. Sources CPC Nationale Congress (octobre 2017)

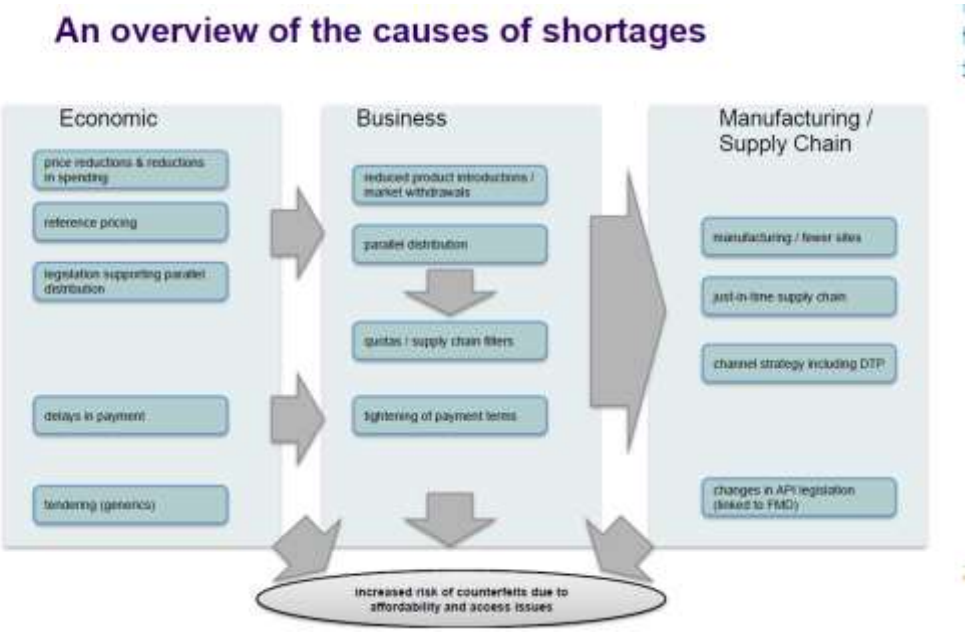
[11] L'acide clavulanique est un inhibiteur de bêta-lactamase, administré conjointement avec certaines pénicillines (telles que l'amoxicilline et la ticarcilline) afin d'en élargir le spectre. L'association amoxicilline-acide clavulanique est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS ; elle est commercialisée sous le nom d'Augmentin et également sous de nombreuses formes génériques. L'association ticarcilline-acide clavulanique est commercialisée sous le nom de Claventin (médicament de prescription hospitalière).

[12] Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (Conseil de l'Europe), en charge de la Pharmacopée européenne

[13] État des lieux sur la substance active amoxicilline - 30/03/2016 – Ansm – Direction de l'Inspection – Pôle Inspection des matières premières.

payeurs, grossistes, pharmacies, hôpitaux, législateurs, autorités (États membres et Commission Européenne) et distributeurs parallèles.

Ces experts ont regroupé les causes-racines en trois catégories : facteurs économiques, facteurs commerciaux (« Business ») et facteurs en lien avec la fabrication et la « Supply Chain ».



Une vue d'ensemble des causes de la pénurie – Source : rapport Birgli-ag/ 2013 – p.29.

Certaines causes apparemment techniques sont profondément liées aux aspects économiques et sont interdépendantes comme

- la disponibilité des substances actives en quantité et avec la qualité requise, sachant que dorénavant 80 % sont produites en Inde, en Chine et dans les pays du sud-est asiatique ;
- l'arrêt de commercialisation de médicaments (les baisses de prix spectaculaires en vue de réduire les dépenses de l'État et des organismes d'assurance maladie ont eu des conséquences sur les décisions stratégiques des firmes pharmaceutiques en vue de réduire les coûts et rationaliser la fabrication, sachant que parallèlement les normes techniques et environnementales vont en croissant) ;
- la rationalisation et l'hyper-segmentation des installations de production, à la suite de fusions ou d'acquisitions. Le résultat est effectivement une baisse du nombre de sites industriels alors que la demande mondiale, en termes de capacité de production, augmente ;
- la chaîne d'approvisionnement « Supply Chain » mondiale qui adopte la stratégie des « flux tendus » est devenue plus vulnérable, avec des stocks faibles, ne permettant plus de faire face en cas d'incident de fabrication ou de contrôle ;
- la distribution parallèle : légale mais qui a entraîné la mise en place de quotas par les industriels afin de mieux maîtriser les besoins correspondant aux marchés les plus rentables ; néanmoins ces quotas peuvent créer des tensions dans la chaîne d'approvisionnement en dehors de toute rupture fabricant.

✧ Notre étude ainsi que les auditions que nous avons conduites (Cf. Chapitre Groupe de travail) nous ont permis **de prendre la mesure des progrès accomplis**, depuis nos alertes de 2011 et 2013, en termes de prise de conscience des différentes parties prenantes et d'analyse plus claire des difficultés à résoudre. Mais ces auditions ont permis aussi de montrer que, **sur le terrain, la situation empire** et

les pharmaciens hospitaliers, notamment, vivent un cauchemar permanent de ne pouvoir approvisionner les services en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur sans véritable alternative.

* *

*

CHAPITRE I - DONNÉES QUANTITATIVES

En France, en 2017 et début 2018, la situation reste préoccupante.

Le suivi opéré par l'Ordre national des Pharmaciens

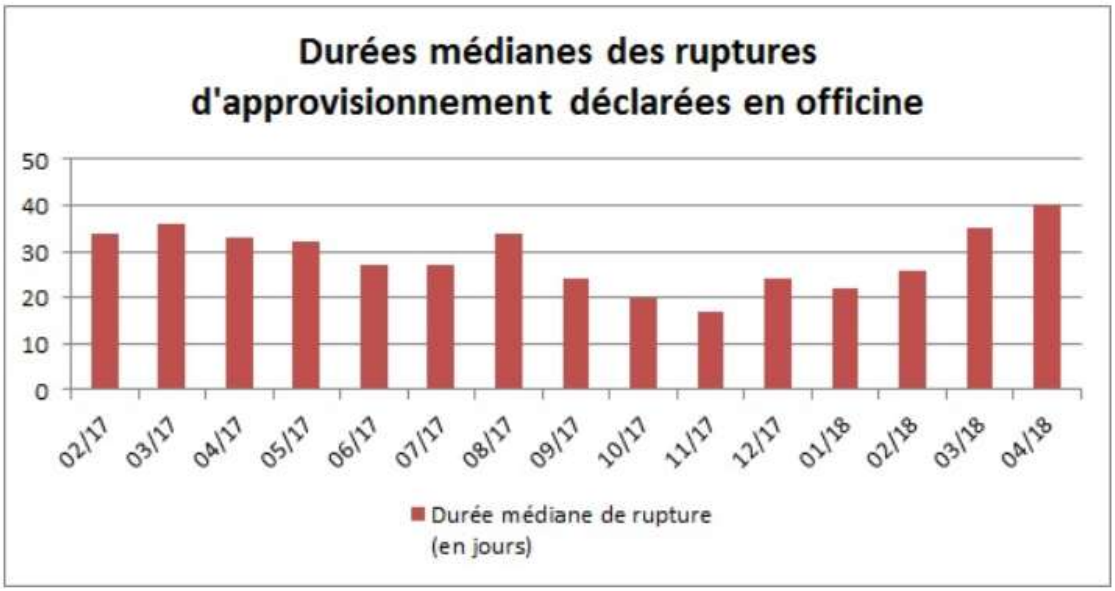
À l'officine, le nombre de présentations de médicaments déclarés en rupture d'approvisionnement sur le Portail DP-ruptures (c'est-à-dire non disponibles dans les 72 heures à compter de la commande) est reparti à la hausse après une légère diminution sur deux années consécutives.

Ce nombre reste cependant élevé, proche de 300 par mois.

CIP: code identifiant de présentation

Source : Ordre national des pharmaciens, avril 2018

La durée médiane des ruptures est repartie de nouveau à la hausse après une amélioration en fin d'année 2017.



Par ailleurs, on note que la durée médiane de rupture la plus longue concerne les anti-infectieux (Cf. tableau ci-dessous).

Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en avril 2018 (depuis le 1er février 2015)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	42	2 156	1,9%	66
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	8	584	1,4%	6
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	45	3 521	1,3%	33
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	23	604	3,8%	36
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	22	735	3,0%	39
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	6	217	2,8%	41
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	25	1 125	2,2%	101
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	2	445	0,4%	12
MUSCLE ET SQUELETTE	15	610	2,5%	38
SYSTEME NERVEUX	49	2 526	1,9%	30
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	2	72	2,8%	87
SYSTEME RESPIRATOIRE	28	800	3,5%	39
ORGANES SENSORIELS	11	331	3,3%	12
DIVERS	9	852	1,1%	37
pas classe ATC	8	478	1,7%	48
Total général	**295**	**15 056**	**2,0%**	**40**
*dont Vaccins	13	63	20,6%	143,0

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants
(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire abonné (--> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)
(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

Constats de l'Ansm

De son côté, l'Ansm a observé une hausse inédite de 30 % du nombre de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en rupture de stock ou en tensions d'approvisionnement en 2017.

Le nombre de signalements de ruptures ou de tensions d'approvisionnement concernant ces médicaments serait de 530 (+ 30 % par rapport à 2016[14]). Ces ruptures portent principalement sur les vaccins, les spécialités injectables (antibiotiques, anticancéreux) et les médicaments du système nerveux central.

Selon les données de l'Ansm[15], ce nombre de signalements a plus que doublé entre 2012 et 2016 :

- 2012 : 173
- 2013 : 404
- 2014 : 438
- 2015 : 391
- 2016 : 405

[14] Source Ansm
[15] ANSM, rapport activité 2016, page 34

Dans son rapport d'activité de 2016, l'Ansm indique que le nombre de signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement (2012-2016) tendait à se stabiliser sur les dernières années. L'année 2017 pourrait donc illustrer le démarrage d'un décrochage doublement inquiétant, d'une part, par le pourcentage d'augmentation (30 %) et, d'autre part, par le fait que les signalements déclarés à l'Ansm concernent essentiellement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM),.

De fait, en miroir, le nombre de ruptures et de tensions d'approvisionnement a explosé à l'hôpital, qui est le lieu par excellence où le besoin en MITM est indispensable (traitements d'intérêt vital).

Assistance publique- Hôpitaux de Paris

À l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)[16], les ruptures et tensions d'approvisionnements en médicaments ont également explosé entre 2011 et les années 2016 et 2017 (cf. tableau en *infra*).

Ces ruptures portent désormais sur toutes les classes ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) et concernent quasiment autant des médicaments en concurrence achetés en appels d'offres que des médicaments en exclusivité (rapport 52 % / 48 % en 2017)

Tableau n°1 : Évolution des ruptures et tensions d'approvisionnement en médicaments à l'AP-HP entre 2011 à 2017

	2011	2016	2017
Nombre de présentations concernées	29	150	189
Principales classes ATC concernées	L : 63 % J : 17 % N : 8%	N : 21 % J : 20 % C : 16 %	J : 22 % N : 21 % L :15 %

C : Système cardio-vasculaire ; J : Anti-infectieux (usage systémique) ; L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs ; N : Système nerveux

Ces chiffres confirment les données recueillies par l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP). L'EAHP a commencé à recueillir des données sur les pénuries de médicaments dans le secteur hospitalier, leur prévalence, leur nature et leurs impacts sur les soins aux patients au travers de deux enquêtes successives en 2013 et en 2014.

L'EAHP a décidé de renouveler l'exercice en 2018 ; elle collecte actuellement de nouvelles données sur les pénuries de médicaments (période 19 mars au 11 juin 2018)[17].

Les principales données chiffrées pour 2014 sont illustrées ci-dessous. Pour 86 % des hôpitaux, en Europe, la question des ruptures est un sujet de préoccupation quotidien.

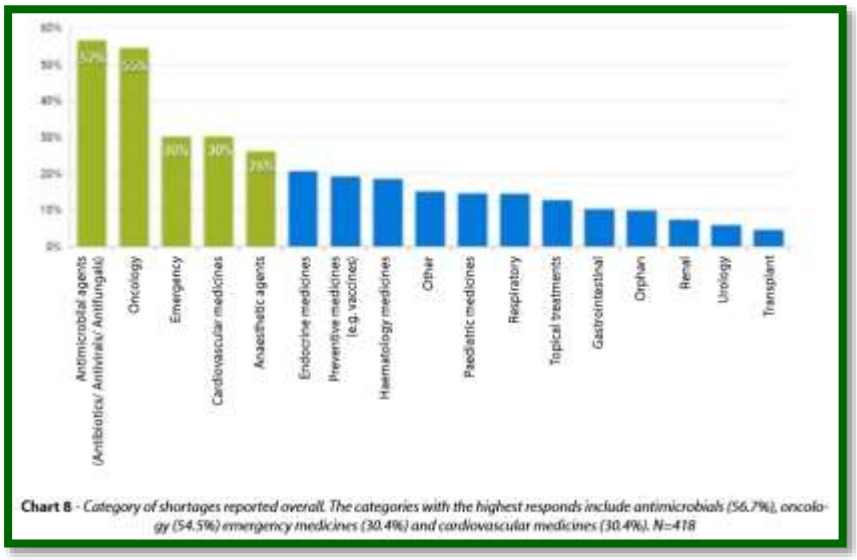
Les principales classes impactées sont, en tête, les anti-infectieux et les anticancéreux, suivis de près par des médicaments d'urgence-réanimation, médicaments de cardiologie, et les anesthésiques.

75,4 % des pharmaciens hospitaliers interrogés considèrent que les pénuries de médicaments dans leur hôpital ont un impact négatif sur les soins aux patients.

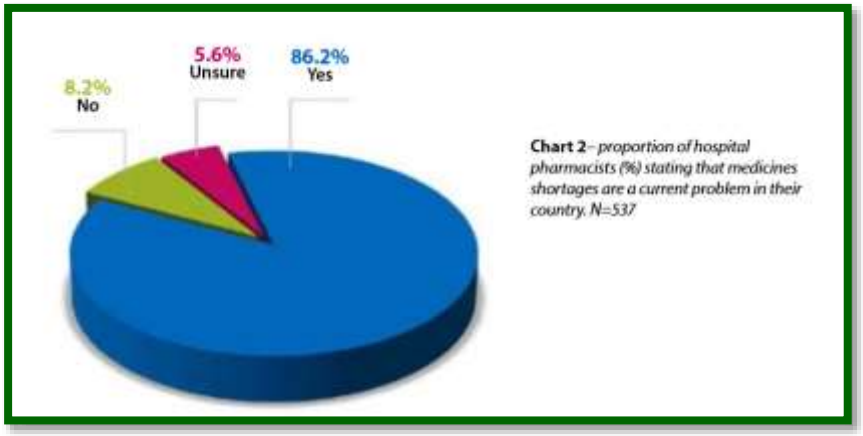
[16] L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris comporte 39 hôpitaux organisés autour de 12 groupes hospitaliers, composés chacun de plusieurs hôpitaux.

[17] http://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages

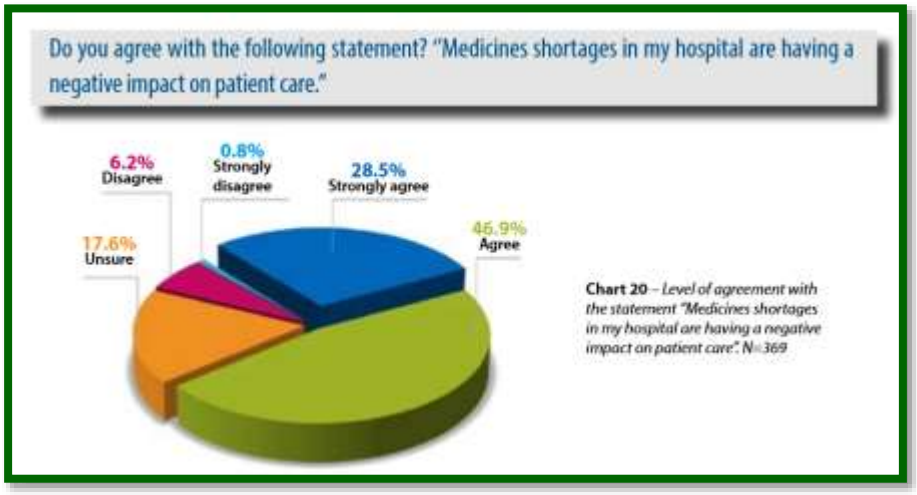
Enfin, 63 % des pharmaciens hospitaliers constatent que la pénurie de médicaments dure fréquemment plusieurs semaines.
On remarquera ici que ces données ne sont pas strictement parallèles à ce qui est observé en officine, établissant une fois encore ***la spécificité de la situation hospitalière au regard des risques de rupture et la nécessité de mettre en place des mesures ciblées****.*



Source: Medicines shortages in European hospitals (2014)



Source: Medicines shortages in European hospitals (2014)



Source : Medicines shortages in European hospitals (2014)

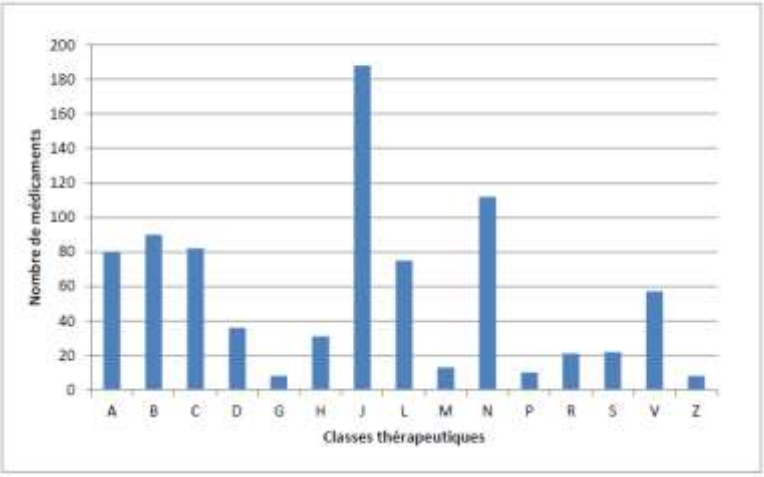
Pharmacie centrale des Hospices civils de Lyon (HCL)

Une étude[18] originale, rétrospective et descriptive sur les ruptures de médicaments, les arrêts de commercialisation et les médicaments en tension d'approvisionnement a été menée au sein de la Pharmacie centrale des Hospices civils de Lyon (HCL), portant sur une période de neuf ans, entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015.
Les classes thérapeutiques les plus fréquemment retrouvées pour les perturbations d'approvisionnement sont les anti-infectieux (22, 6 % soit 188 /833), les médicaments du système nerveux (13,4 % soit 112/833) et les médicaments du sang et organes hématopoïétiques (10,8 % soit 90/833).

Sur une période de neuf ans, la Pharmacie centrale des HCL a été confrontée à 93 +/-21 perturbations d'approvisionnement (tensions) **par an**, dont 71±14 ruptures de médicaments, avec une tendance à l'augmentation à partir de 2014 (99 ruptures).

Le profil des classes thérapeutiques concernées par les ruptures est superposable aux perturbations d'approvisionnement, avec pour les anti-infectieux 29,5 % (188/637), les médicaments du système nerveux 17,6 % (112/637) et les médicaments du sang et organes hématopoïétiques 14,1 % (90/637).

Le profil des classes impliquées dans les ruptures sur les neuf années étudiées est présenté dans la figure ci-dessous.



Légende: Classification ATC de l'OMS : A = Système digestif et métabolisme ; B = Sang et organes hématopoïétiques ; C = Système cardio-vasculaire; D = Dermatologie ; G = Système génito-urinaire et hormones sexuelles ; H = Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines ; J = Anti-infectieux (usage systémique) ; L = Antinéoplasiques et agents immunomodulants ; M = Système musculo-squelettique ; N = Système nerveux ; P = Antiparasitaires, insecticides et répulsifs ; R = Système respiratoire ; S = Organes sensoriels ; V =Divers ; Z = pas de classe ATC

Profil des classes thérapeutiques impactées dans les ruptures de médicaments entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2015, aux Hospices civils de Lyon (HCL) – Étude de Madame Aurélie Rousseau (constituant mémoire de diplôme d'études spécialisées de Pharmacie hospitalière – pratique et recherche) soutenue le 28 juin 2016 – problématiques des ruptures de médicaments à l'hôpital au Québec et en France – Président de thèse : Professeur François Locher, Professeurs des Universités (Droit de la santé et santé publique), Pharmacien hospitalier. Université Claude Bernard-Lyon I.

[18] Il s'agit de la première étude française présentant un profil des tensions et des ruptures d'approvisionnement au sein d'un centre hospitalo-universitaire français. Elle a été menée par Mme Aurélie ROUSSEAU dans le cadre de sa thèse (constituant mémoire de diplôme d'études spécialisées de Pharmacie hospitalière – pratique et recherche) soutenue le 28 juin 2016 – *problématiques des ruptures de médicaments à l'hôpital au Québec et en France* – Président de thèse : Professeur François LOCHER, Professeur des Universités (Droit de la santé et santé publique), Pharmacien hospitalier. Université Claude Bernard-Lyon I.

Cette étude[19] montre que 119 fabricants furent concernés dans les perturbations d'approvisionnement (tensions) et 110 dans les ruptures proprement dites.

Elle montre aussi que, sur les neuf années d'étude, **58,5 %** (487/833) ont concerné des **préparations injectables**. Par ailleurs, 53 % (441/833) des notes d'information émises par la Pharmacie centrale de HCL mentionnaient des alternatives thérapeutiques pour des perturbations d'approvisionnement et 57 % (363/637) des notes annonçaient une rupture.

Sur les 833 perturbations d'approvisionnement, 40 ont pu faire l'objet d'une importation d'une alternative thérapeutique (4, 8 %) et 34 sur les 637 ruptures (5, 34 %).

Le ratio de ruptures de médicaments est de 3,93 %[20] sur 2 137 références commandées auprès de 260 fournisseurs. On note cependant que ces ruptures concernent majoritairement des classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Conclusion

De fait, les ruptures de stocks que l'on observe en officine (de pharmacie) et à l'hôpital sont pour partie superposables. Toutes les classes thérapeutiques sont touchées. Cependant, du fait même des pathologies traitées à l'hôpital, la quasi-totalité des ruptures y concerne des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur d'intérêt vital, présentés majoritairement en solution injectable. Les répercussions sur les patients hospitalisés (Cf. Chapitre II), peuvent être majeures avec perte de chance.

* *

*

[19] Cf. p.132-13 de l'étude susnommée.

[20] P.146 de l'étude susnommée.

CHAPITRE II - RÉPERCUSSIONS DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS SUR LES PATIENTS

✧ Les ruptures d'approvisionnement en médicaments peuvent avoir des répercussions d'importance très variable pour le patient, allant d'un simple inconfort à des pertes majeures de chance dans l'efficacité du traitement. Ces effets sur l'efficacité des traitements peuvent être considérés comme des *effets d'absences*. Les ruptures d'approvisionnement peuvent également les exposer à des effets indésirables lors des stratégies mises en place pour remédier à ces ruptures. Ces événements indésirables auxquels le patient n'aurait pas dû être normalement exposé peuvent être classés comme des *effets de substitution.*

✧ Ces effets restent à ce jour trop insuffisamment documentés dans la littérature. Une des causes en est la difficulté méthodologique de relier directement des épisodes de rupture d'un médicament à des conséquences cliniques claires pour les patients. Si les critères d'imputabilité sont globalement assez robustes en pharmacovigilance dans la mesure des effets indésirables d'une molécule (« effet actif de présence »), les méthodologies pour estimer une perte d'efficacité lors d'une solution de continuité dans la mise à disposition d'un médicament (« effet passif d'absence ») sont quasi inexistantes. La dernière version des bonnes pratiques de pharmacovigilance ne mentionne même pas les conséquences d'un non-usage, qui pourrait être cependant considéré comme l'étape ultime d'un mésusage (1). Cependant, la prise de conscience (actuellement constatée) des conséquences liées à l'accroissement exponentiel de ces ruptures, dans les pays riches, conduit à une augmentation du nombre de publications consacrées à ce sujet.

✧ Un récent article de McLaughlin *et al (2013)* présente une enquête réalisée sur les conséquences de ces ruptures dans 1516 pharmacies hospitalières américaines et sur une période de trois semaines, en 2012. Environ 40 % des répondeurs signalaient que les ruptures avaient impliqué entre un et cinq effets indésirables et entre un à dix erreurs médicamenteuses. Concernant les conséquences cliniques, les retards ou la non-administration du médicament incriminé atteignaient 70,8 %. Dans plus de 80 % des cas, une alternative fut proposée (2).
On assiste depuis quelques années à une forte sensibilisation des sociétés savantes et des associations de patients largement relayée par les médias à cette problématique de l'accroissement très rapide de ces ruptures (3-10).

✧ Les répercussions des ruptures pour les patients sont multiples. Elles vont dépendre :

- du caractère plus ou moins indispensable du médicament ;
- de la gravité de la pathologie ;
- des caractéristiques propres au patient (par exemple phénotype d'élimination, profil individuel de tolérance, traitements associés) ;
- de la durée de l'indisponibilité et de son caractère de récurrence ;
- des conséquences potentielles de la prise en charge de substitution : efficacité et tolérance incluant les risques d'erreurs et de violation des protocoles.

✧Les effets d'absence et de substitution sont très généralement fortement intriqués du fait que, devant une rupture, l'attitude naturelle des professionnels de santé est de trouver le plus rapidement possible une alternative afin d'en minimiser les inconvénients pour les patients.

Cette stratégie de substitution conduit le plus souvent à :

- utiliser des alternatives moins efficaces et/ou plus toxiques ;
- utiliser des protocoles non approuvés par les guidelines de prise en charge (nationales ou locales) avec risque d'erreur de prescription et d'administration (notion de violation de protocoles) ;
- utiliser des substituts mal adaptés à l'état d'un patient ;

- compromettre l'interprétation des essais cliniques de comparaison entre nouveau médicament et traitement de référence, les patients dans le bras contrôle ne recevant pas le traitement prévu (violation de protocole) (11) ;
- induire des modifications de stratégies d'utilisation des antibiotiques dans un établissement (influence sur l'écologie bactérienne) ;
- utiliser des produits d'importation étiquetés en langue étrangère et/ou à présentations / concentrations différentes. C'est une pratique courante en France où les laboratoires responsables d'une pénurie, afin d'en minimiser l'impact (et contraints par la loi à proposer des alternatives) peuvent détourner des livraisons de leur médicament destinées à des marchés étrangers vers notre territoire. Les risques d'erreur sont alors augmentés. À titre d'exemple, la photo n°1 montre l'étiquetage du conditionnement de la fludarabine (anticancéreux en rupture) livrée au CHU Henri Mondor, normalement destinée au marché polonais et dont étiquetée en conséquence !

Photo n°1 : étiquetage (en langue polonaise) du produit livré en alternative d'une rupture en fludarabine 50 mg

✧ Les conséquences de la non-administration d'un médicament du fait d'une rupture d'approvisionnement peuvent varier fortement. Dans la majorité des cas, et fort heureusement, ces conséquences sont minimes voire nulles si la non administration ou le temps nécessaire au relais ne dure pas trop longtemps. Le cas caricatural est celui d'une rupture prolongée dans une certaine marque d'un médicament qui peut, bien sûr, être substitué par la molécule identique au même dosage d'un autre générique. Hormis un hypothétique risque de défaut de compliance qui serait dû au changement d'habitude, la conséquence clinique sera nulle. Il en sera probablement de même si le médicament indisponible peut être substitué par un équivalent thérapeutique (par exemple entre statines). Dans ce cas cependant, la variabilité individuelle liée au patient, par exemple en termes de capacité d'élimination, peut jouer un rôle important, notamment pour des médicaments à marge thérapeutique étroite, en cas de substitution par un équivalent thérapeutique présentant un profil d'élimination différent (rénal vs métabolisation hépatique chez un patient insuffisant rénal).

Cependant, les conséquences d'une non mise à disposition d'un médicament du fait de rupture peuvent être dramatiques. Ainsi, le nombre de publications faisant état de conséquences majeures liées aux ruptures d'approvisionnement est en constante augmentation.

✧ Les domaines thérapeutiques dans lesquels des ruptures d'approvisionnement en médicaments apparaissent graves sont l'anesthésie-réanimation, la cancérologie, les maladies infectieuses, les pathologies cardio-vasculaires et la pédiatrie, mais d'autres disciplines peuvent être également concernées. Le seul critère à prendre en compte reste celui du caractère « indispensable » du médicament (voir la définition donnée plus haut).

✧ Les conséquences peuvent aussi correspondre à la tentation de prioriser les patients en retardant certaines cures, par exemple en cancérologie, et également à des coûts de traitement beaucoup plus élevés.

✧ Un des problèmes lié à l'effet d'absence d'un médicament, qui semble cependant limité aux USA, est l'existence d'un marché noir (« Gray market ») des médicaments en pénurie. Des revendeurs proposent aux hôpitaux à prix élevés la fourniture les produits en rupture (par exemple d'importation). Il est évident que la qualité de ceux-ci est très suspecte, sans compter les conséquences financières de ce marché noir.

2.1. ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

✧ En réanimation, discipline dans laquelle une indisponibilité même courte d'un traitement peut être dramatique du fait de l'instabilité physiopathologique des patients, plusieurs articles récents ont mis en évidence de graves conséquences allant jusqu'à des surmortalités.

Ainsi, une étude publiée en 2017 par Vail *et al* a étudié l'incidence d'une véritable épidémie de rupture d'approvisionnement en médicaments qui a touché les USA en 2011. Sur 251 pénuries de médicaments, 73 % portaient sur des médicaments injectables stériles génériques, y compris de nombreux médicaments nécessaires pour traiter les septicémies, les cancers et d'autres pathologies potentiellement létales (12). Vail *et al* ont ainsi montré que, sur la période 2008-2013 durant les épisodes de rupture en néosynéphrine (ou phényléphrine), un vasopresseur majeur en réanimation et pour des durées supérieures à deux jours, la mortalité était passée de 35,9 % à 39,6 %, soit une augmentation absolue de 3,7 % très significativement corrélée aux épisodes de ruptures, et cela malgré des stratégies de substitution par d'autres vasopresseurs comme la phényléphédrine ou la dobutamine (12).

✧ L'anesthésique propofol, très utilisé en anesthésie immédiate et courte pour des actes invasifs (intubation, endoscopies), subit depuis de nombreuses années des difficultés d'approvisionnement prolongées et itératives (13). Dans l'étude monocentrique de Romito *et al.* (2015), l'influence de la substitution pendant trois mois de rupture en propofol par l'étomidate a été analysée (14). Sur une période de trois mois avant rupture, 2 830 patients avaient été anesthésiés avec le propofol (procédure standard) et, durant les trois mois de rupture, 3 066 patients reçurent de l'étomidate comme substitut, les caractéristiques des patients et le type d'intervention chirurgicale étant comparables. Il n'est pas apparu de différence en termes de mortalité. Cependant, l'étomidate a induit une profonde suppression cortisolique surrénalienne exposant à des risques accrus de défaillances multi-organes pour le patient et son usage est controversé notamment pour des patients en état critique (15). De fait, les auteurs, soulignant le caractère peu critique des patients dans leur étude, insistent sur l'impossibilité de conclure à une innocuité de la substitution du propofol par l'étomidate chez des patients de réanimation.

Cet exemple montre la difficulté de prédire les effets de substitution par un médicament *a priori* d'activité comparable lors d'une rupture du médicament couramment utilisé.

✧ En revanche, des conséquences délétères ont été mises en évidence dans de nombreux autres cas de ruptures. Concernant le propofol, la FDA a ainsi reçu de nombreux rapports d'événements indésirables résultant d'une utilisation en multi-ponction dans les flacons à usage unique du médicament, liée à des problèmes récurrents d'approvisionnement (objectif d'utilisation maximum des quantités disponibles).

Ainsi, dans un cas récent, les anesthésistes d'une clinique d'endoscopie du Nevada, en forte tension d'approvisionnement en propofol, ont utilisé des flacons de 50 ml à usage unique pour anesthésier plusieurs patients dans un but d'économie de l'anesthésique. Des contaminations de ces flacons, du fait de mauvaises pratiques d'asepsie, ont conduit à une explosion d'infections à hépatite C, conduisant à tester plus de 40 000 patients pour une potentielle contamination (16).

Cet exemple montre que des tensions d'approvisionnement conduisant à un nombre insuffisant d'unités thérapeutiques pour répondre aux besoins peuvent conduire à des pratiques de mésusage potentiellement péjoratives pour les patients.

Les curares et les anesthésiques locaux sont aussi fortement concernés par des ruptures d'approvisionnement fréquentes et réitérées. Des alternatives peuvent certes exister, mais avec des conséquences délétères en termes de pratique anesthésique : durée de relaxation abdominale, durée du bloc neuromusculaire qui compliquent les protocoles et la surveillance. Cependant, à ce jour, il n'y a pas d'étude démontrant des conséquences graves pour les patients.

2.2. CANCÉROLOGIE

✧ En cancérologie, les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes, dans tous les pays et posent des problèmes cruciaux aux oncologues. Elles touchent essentiellement des produits injectables, anciens et donc génériqués, mais absolument indispensables car à la base de protocoles qui permettent, dans de nombreuses tumeurs, d'atteindre des rémissions longues et souvent une véritable guérison. Les ruptures d'approvisionnement sont donc particulièrement péjoratives pour les patients avec un risque majeur de perte de chance. Les stratégies de substitution sont donc la règle.

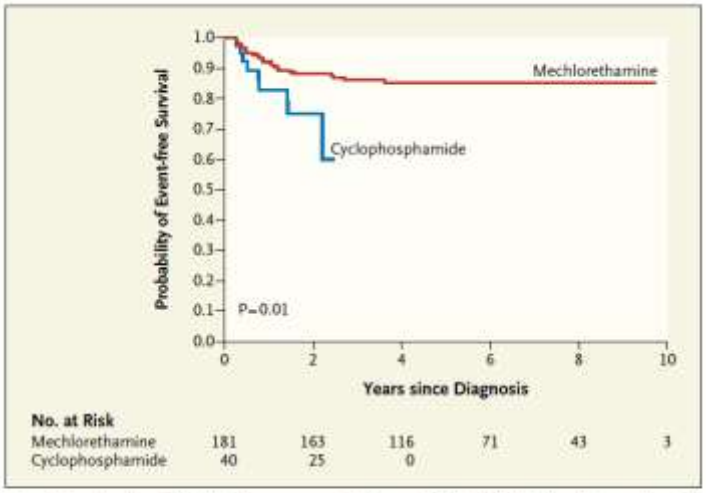
✧ Dans une étude publiée en 2013, Becker *et al* ont étudié les stratégies alternatives liées aux ruptures majeures d'approvisionnement en médicaments anticancéreux aux USA (17). Douze médicaments étaient en pénurie (indisponibilité partielle) en 2010 et 22 en 2011. Sur les 12 médicaments en pénurie en 2010, 50,8 % des patients (170 patients) étaient concernés et en 2011, 63,6 % des patients (241 patients) l'étaient pour 22 médicaments en pénurie. Sur les 235 patients traités en août-septembre 2011, 23 (9,8 %) changements thérapeutiques ont été documentés en raison d'une pénurie, contre zéro en août-septembre 2010 ($p < 0{,}001$). Le docétaxel a été utilisé en substitut du paclitaxel, très souvent indisponible. Ainsi, parmi les patients traités en août-septembre 2010, 24 (11,4 %) avaient reçu du paclitaxel et 19 (9,0 %) du docétaxel. Parmi les patients traités en août-septembre 2011, 11 (4,7 %) avaient reçu du paclitaxel et 38 (16,2 %) du docétaxel, soit une diminution de 69 % du pourcentage de patients ayant reçu du paclitaxel en 2001 vs 2010 et une augmentation de plus 80 % recevant du docétaxel par rapport à un an auparavant ($P = 0{,}009$, et $P = 0{,}024$, respectivement) du fait de la pénurie en paclitaxel. Les médecins interrogés ont fréquemment rapporté des preuves de niveau inférieur (30,4 %) et un risque accru de toxicité (34,8 %) avec ce traitement alternatif.

✧ L'enquête de Goldsack *et al* (2014), également aux USA, sur les ruptures en médicaments d'oncologie dans les établissements traitant des patients cancéreux a montré que 98 % des 358 répondants avaient signalé au moins une pénurie de médicaments au cours des 12 derniers mois, 70 % ayant signalé un approvisionnement insuffisant pour traiter les patients et 63 % ayant déclaré que leur établissement n'avait plus disposé d'anticancéreux injectables pendant des périodes assez longues (18). Soixante-deux pour cent des répondants avaient déclaré utiliser des schémas thérapeutiques alternatifs en raison de pénuries ; 46 % des changements dans la posologie, 43 % ayant subi des retards de traitement et 21 % des patients ont été soit redirigés, soit venaient d'autres établissements du fait d'une pénurie.

✧ Un exemple frappant des pertes de chances pour les patients est la conséquence de l'impossibilité de se procurer de la méchloréthamine (Caryolysine®). Cet agent alkylant entre dans le très classique protocole MOPP du traitement des lymphomes de Hodgkin et dans plusieurs autres protocoles bien éprouvés, tant en hématologie que dans des tumeurs solides. Dans la maladie de Hodgkin, ce protocole conduit à des taux de guérison remarquables, atteignant près de 90 % dans cette pathologie mortelle qui atteint surtout des sujets jeunes. Dans un effort pour maintenir d'excellents résultats tout en minimisant la toxicité, une chimiothérapie de 12 semaines a été développée à l'Université de Stanford (Stanford V régime) qui comprenait initialement la vinblastine, la méchloréthamine, la doxorubicine, la vincristine, la bléomycine, l'étoposide et la prednisone (19). Jusqu'en 2009, début des ruptures en méchloréthamine, plus de 170 enfants avaient été traités avec succès par ce protocole.

Devant l'impossibilité de se procurer la méchloréthamine après cette date, les oncologues, sur la base d'une revue de la littérature, remplacèrent cette molécule par un autre alkylant, très utilisé dans de nombreux protocoles, le cyclophosphamide, sur la base d'une dose de 650 mg/m^2 *vs* la méchloréthamine à 6 mg/m^2.

Dans une étude rétrospective publiée en 2012, l'équipe de Standford a présenté la probabilité de survie sans évènement (PFS) sur un groupe de 40 enfants traités par le protocole modifié incluant le cyclophosphamide (19). Les résultats furent considérés par les auteurs comme dévastateurs avec une survie à deux ans de 75 % dans le groupe n'ayant pu bénéficier du protocole avec la méchloréthamine contre 88 % dans celui l'incluant ($p < 0,01$). Cette perte de chance est d'autant plus dramatique que la courbe de survie montre que, dans le protocole initial, la PFS à deux ans est très prédictive de la survie à dix ans. En revanche, l'aplatissement de cette courbe ne semble pas débuter à deux ans dans le protocole avec cyclophosphamide, laissant présager d'une survie à dix ans encore plus basse (cf. fig. n° 1).



Event-Free Survival Distributions among Children with Hodgkin's Lymphoma Treated with the Original Stanford V Regimen with Mechlorethamine, as Compared with Those Treated with a Modified Stanford V Regimen with Cyclophosphamide.

Two-year event-free survival was 75% among patients who received cyclophosphamide (SE, 12.5%) and 88% among those who received mechlorethamine (SE, 2.5%; P=0.01).

Figure n°1 : D'après Metzger et al*, 2012*. (19).

✧ En plus de l'efficacité, la tolérance est également souvent affectée par les procédures de substitution lors d'une rupture d'un anticancéreux. Les problèmes récurrents d'approvisionnement en oxaliplatine, base du « gold standard » du traitement des cancers colorectaux, le protocole FOLFOX 4 (5-FU+ acide folinique et oxaliplatine), normalement administré tous les 28 jours (six cures au total), a conduit à proposer de remplacer l'oxaliplatine par l'irinotécan (protocole FOLFIRI). Si son efficacité semble comparable, le profil de toxicité du FOLFIRI est très différent. L'oxaliplatine induit des neuropathies périphériques alors que l'irinotécan conduit à des troubles digestifs (nausées/vomissements, diarrhées aiguës ou tardives) pouvant être importants, à une alopécie (60 % des patients), à une neutropénie et à un syndrome cholinergique aigu chez certains patients. En effet, le métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38, qui possède des propriétés neuropéniantes, est inactivé par glucuronidation par l'uridine diphosphate glucoronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) et éliminé par excrétion biliaire et rénale. Cette enzyme possède un polymorphisme marqué, expliquant l'importante variabilité inter individuelle concernant les concentrations du métabolite actif SN-38. Un patient tolérant convenablement l'oxaliplatine pourra, en revanche, présenter une toxicité digestive majeure, voire une neutropénie grave du fait de la substitution. Celui-ci sera donc exposé à un risque accru de toxicité grave pouvant même mettre en jeu le pronostic vital du simple fait de la rupture en oxaliplatine. De même, l'alopécie induite par l'irinotécan peut être très mal ressentie par le patient qui n'en souffrait pas avec l'oxaliplatine (altération de la qualité de vie).

✧ Les graves pénuries en leucovorine® (acide folinique), médicament essentiel dans les protocoles de référence du traitement du cancer colorectal (FOLFOX, FOLFIRI) ont incité l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) à émettre en 2009 une alerte clinique. L'ASCO a suggéré la substitution de la leucovorine par du lévofolinate, beaucoup plus cher et uniquement approuvé par la FDA et l'EMA comme médicament de secours après l'administration de méthotrexate à forte dose chez des patients atteints d'ostéosarcome (protocole dit de « rescue »). Le lévofolinate en association avec l'irinotécan et le fluorouracile semble efficace chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, mais on ne sait pas à ce jour si l'ajout de cet agent à d'autres schémas de chimiothérapie reproduirait les réponses attendues de la leucovorine ; il y a donc un risque non évalué de perte d'efficacité de cette stratégie de substitution (20).

✧ Le BCG intra-vésical subit, depuis de nombreuses années, des ruptures d'approvisionnement réitérées et sa fabrication devrait d'ailleurs être prochainement arrêtée par le fabricant. Ce médicament est pourtant indispensable dans des cancers de la vessie sans atteinte musculaire (épithélioma stade 1 ou T1 N0 ou N1 ; 4 000 cas/an en France). C'est le traitement pharmacologique de référence avec un taux de réussite (absence de récurrence à deux ans) d'environ 35 %. La seule alternative reconnue aux instillations vésicales de BCG est la cystectomie, opération très lourde pour le patient, sans compter son coût (5). Un traitement de référence développé pour pallier les ruptures de BCG utilisait six administrations intra-vésicales hebdomadaires de mitomycine C (40 mg) et gemcitabine (1 g) avec 38 % d'absence de récurrence tumorale à deux ans (21). Pour le cancer de la vessie mais aussi dans d'autres indications, la mitomycine est très fréquemment indisponible. En substitution à la mitomycine en rupture, un taxane, le docétaxel, a été utilisé par l'équipe de Velaer et *al* à la dose de 37,5 mg (schéma séquentiel) (21). Les résultats semblent comparables, mais au prix d'une tolérance plus mauvaise qu'avec la mitomycine, ayant entraîné l'arrêt du traitement chez certains patients, d'où une perte nette de chance. On retrouve dans ce cas le même type de conséquence que lors de substitution : effet similaire mais plus forte toxicité.

2.3. INFECTIOLOGIE

✧ Le domaine des pathologies infectieuses est fortement concerné par les ruptures d'approvisionnement en médicaments essentiels, notamment injectables.

Aux USA, entre 2001 et 2013, 148 antibactériens étaient en pénurie. L'association pipéracilline / tazobactam, une association d'un antibiotique majeur avec un inhibiteur de bêta-lactamase (PIP / TAZO) a été en pénurie cinq fois pour un total de 1858 jours [22]. Le taux de pénurie en anti-infectieux a augmenté de juillet 2007 à décembre 2013 avec 0,35 médicament supplémentaire en pénurie chaque mois. La conséquence signalée le plus fréquemment lors des pénuries en antibiotiques était un traitement inadéquat en raison de l'indisponibilité du médicament de 1ère ligne.

✧ Les alternatives peuvent ne pas être familières aux cliniciens et peuvent donc conduire à des erreurs de prescription et des effets indésirables. Dans une enquête de *l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* menée en 2010, les cliniciens ont signalé des résultats cliniques défavorables en raison de pénuries dans 20 % des cas [23,24], ainsi qu'une utilisation substantielle de ressources financières complémentaires lors de l'élaboration d'un plan d'action (82 %) et d'un manque d'alternatives appropriées (70 %). Les pénuries peuvent également conduire à la thésaurisation interne des médicaments en pénurie, posant des défis éthiques en en privant d'autres établissements. Les dommages potentiellement causés aux patients par les pénuries comprennent en particulier :

- des surdosages ;
- des effets indésirables ;
- des contaminations croisées ;
- des décès.

✧ Une évaluation très récente de l'incidence des ruptures en piperacilline / tazobactam (PIP/TAZO), dans 88 centres hospitaliers américains, a montré que le remplacement par d'autres antibiotiques plus promoteurs d'infection à *Clostridium difficile* (céphalosporines, fluoroquinolones, clindamycine) avait conduit à une augmentation significative de ces infections (25). Ainsi, le risque relatif ajusté (RR) d'infection nosocomiale à *C. difficile* pour les hôpitaux connaissant une pénurie de PIP / TAZO était de 1,03 (intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,85-1,26, P = 0,73). Le RR ajusté d'infection pour les hôpitaux qui connaissaient à la fois une pénurie et qui indiquaient aussi une augmentation de l'utilisation d'antibiotiques à haut risque était de 1,30 (IC à 95 %, 1,03-1,64; P <0,05).

✧ Bien que moins bien documentés par des publications, les risques induits par les ruptures fréquentes en benzathine pénicilline (Extencilline®) sont majeurs. Cet antibiotique, d'une utilité incontestable dans le traitement de la syphilis, présente un avantage essentiel sur la pénicilline G ou d'autres antibiotiques actifs sur *T. pallidum* du fait de sa formulation retard autorisant des injections espacées par comparaison à des injections quotidiennes. Chez les patients « difficiles » (migrants, toxicomanes), le risque d'une mauvaise compliance est majeur et une forme « action prolongée » permet une prise en charge efficace, qui ne sera plus ou mal assurée en cas de défaut d'approvisionnement.

Des ruptures aux USA de benzathine pénicilline G avaient conduit à des substitutions par la ceftriaxone dans la syphilis cérébrale chez des patient VIH+ avec des résultats décevants (26).

Les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), dans le cadre des ruptures françaises en benzathine pénicilline, rappellent l'intérêt essentiel de ce médicament en comparaison avec les alternatives, notamment dans la syphilis précoce dans laquelle une seule injection est suffisante. En revanche, la ceftriaxone nécessite un traitement injectable continu sur huit jours par injection, procédure complexe et inapplicable pour des « sans domicile fixe » (SDF) (28).

✧ Des ruptures d'amikacine, un aminoside majeur dans les infections à gram-, ont conduit à des stratégies de seconde ligne, moins efficaces chez des patients atteints d'infections graves à *Pseudomona aeruginosa* qui n'étaient sensibles qu'à cet aminoside (22,27).

✧ Le tableau n°1, emprunté à Griffith *et al,* montre les principaux anti-infectieux ayant fait l'objet de ruptures répétées aux USA entre 2005 et 2011 et les conséquences potentielles (29). On remarquera que pour l'aciclovir, il n'existait alors pas d'alternative reconnue dans le cas des encéphalites à Herpès simplex virus et Varicelle-zona virus. Il a été montré depuis que, chez les nouveau-nés atteints de CMV, en cas de rupture d'aciclovir, l'utilisation de ganciclovir conduisait à de bons résultats mais au prix d'une toxicité accrue (neutropénie 25,6 % et thrombopénie 6,2 %) (30).

La question des conséquences pour les patients qui auraient pu bénéficier d'un traitement à l'aciclovir reste cependant posée, aucune étude ne semblant avoir été réalisée sur ce point. Notons que la plupart de ces anti-infectieux ont également été (et restent pour certains) en rupture régulière en France.

Table 1. Illustrative Examples of Anti-infective Drug Shortages

Drug	Reason for Shortage(s)	Date of Onset of Most Recent Shortage	Impact
Acyclovir injection	Manufacturing issues	February 2009	Only therapy recommended for HSV/VZV encephalitis [19, 34]
Amikacin injection	Raw material shortage; manufacturing issues	July 2010	Potential aminoglycoside of choice for neutropenic hypotension and pneumonia based on local susceptibilities and patient factors [35, 36]
			Among limited alternatives for atypical mycobacterial infections or multidrug-resistant tuberculosis [37]
Aztreonam injection	Raw material shortage	August 2008	First-line agent for patients with β-lactam allergy who required gram-negative β-lactam coverage [35, 36]
Ciprofloxacin injection	Raw material shortage; noncompliance with GMPs	June 2010	Empiric therapy selection in many national guidelines for a variety of infections [35, 36]
Erythromycin ophthalmic ointment	Increased demand; manufacturer halted production	August 2009	Ophthalmia neonatorum prophylaxis; all alternatives have less evidence or higher incidence of adverse effects [16]
Foscarnet injection	Manufacturing issues	July 2010	Recommended alternative for ganciclovir-intolerant patients or ganciclovir-resistant viruses [21]
Ganciclovir capsules	Manufacturing issues	May 2009	Minimal
Mupirocin ointment	Increased demand	January 2005 (personal communication, Michelle Wheeler)	Recommended drug for *Staphylococcus aureus* decontamination before surgical procedures [38]
Isoniazid tablets	Increased demand; manufacturing issues	September 2011	First-line treatment of active and latent tuberculosis [24]
Penicillin G injection	Single-source manufacturer; noncompliance with GMPs	January 2007	First-line agent for neurosyphilis [16]
Piperacillin-tazobactam injection	Manufacturing issues; formulation change; increased demand; natural disaster	January 2005	First-line anti-infective for many serious nosocomial infections [35, 36]
Polymyxin B injection	Increased demand	January 2008	Often last-line therapy for serious multidrug-resistant gram-negative infections [39]
Streptomycin injection	None given	September 2011	Recommended for gentamicin resistant enterococcal endocarditis [26]
Sulfamethoxazole-trimethoprim injection	Manufacturing issues	May 2010	First-line treatment for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia and *Stenotrophomonas maltophilia* infections [21]

Table current as of 28 September 2011.

Abbreviations: GMP, good manufacturing practice; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella-zoster virus.

Tableau n°2 : Principales ruptures en anti-infectieux et problèmes posés, d'après Griffith (29)

✧ Enfin, et de façon dramatique, les ruptures d'approvisionnement affectent également les traitements antirétroviraux, notamment dans les pays de la zone sub-saharienne, avec des conséquences majeures. Ainsi, il a été montré que ces ruptures doublaient le risque d'arrêt de traitement et aussi de décès (31).

✧ Il convient de noter que, pour les antibiotiques comme pour les médicaments de réanimation, un défaut de mise à disposition d'un médicament essentiel, même de courte durée, peut induire des effets très péjoratifs pour des patients dont le traitement est urgent. La substitution est donc indispensable mais souvent réalisée dans l'urgence, les ruptures étant souvent d'apparition brusque et de durée indéterminée. Les stratégies de réponse anticipée aux ruptures, théoriquement envisageables, sont donc difficiles à mettre en œuvre, la variabilité des états cliniques des patients de réanimation complexifiant encore le problème.

2.4. AUTRES PATHOLOGIES : NEUROLOGIE, CARDIOLOGIE, PÉDIATRIE

Les ruptures d'approvisionnement posent également de nombreux problèmes dans beaucoup (si ce n'est la quasi-totalité) d'autres disciplines médicales.

✧ **En neurologie**, des ruptures réitérées en clonazépam, un antiépileptique majeur, ont fait l'objet d'une très récente étude longitudinale de cohorte sur le point de vue du patient épileptique vis-à-vis de ces ruptures (32). Sur les 85 patients admissibles dans cette étude, 84 % (n = 71) avaient accepté d'y participer. Les participants étaient âgés de 18 à 78 ans et 59,2 % étaient des femmes. Au total, 80% des participants ont eu une substitution par un autre antiépileptique en raison de la pénurie. Pour les patients ayant pu recevoir un traitement de substitution, aucune différence significative n'a été trouvée dans les données PRO (résultats pré-visite déclarés par les patients tels que l'évaluation globale de la gravité des symptômes de l'épilepsie, l'évaluation globale de l'incapacité associée aux crises épileptiques, et les réponses au questionnaire sur la qualité de vie dans l'épilepsie avant et pendant la pénurie). Cependant, la qualité de vie a été considérée comme aggravée par les pénuries (questionnaire QOLIE-10-P; p=0,03) pour les patients qui n'avaient pu bénéficier d'un traitement alternatif. Du point de vue des patients, six thèmes importants sont apparus concernant l'impact de la pénurie de médicaments : (1) communication et sensibilisation (rôle essentiel) (2) fardeau pour les patients et soignants, (3) impact physique, (4) impact psychologique (très notable), (5) rôle du support par les professionnels de santé (pharmacien particulièrement) et (6) changement de politique des pouvoirs publics vis-à-vis des laboratoires responsables.

Concernant l'iproniazide, l'antidépresseur commercialisé sous le nom de Marsilid®, fabriqué sur le site d'Alkopharm de Blois, momentanément fermé pour mise en conformité de l'établissement, sa substitution n'a pas été sans difficulté. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) avait été informée d'une rupture de stock du Marsilid® à compter de la fin du mois de décembre 2014, et ce pour une durée indéterminée. Afin de pallier cette indisponibilité, la spécialité Nardelzine® (phénelzine) a été disponible dans les pharmacies hospitalières par le biais d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Toutefois un nombre très important de patient.e.s souffrant de troubles bipolaires se sont plaint.e.s de rash cutanés avec cette spécialité de substitution. Devant cette situation devenue intolérable, l'Ansm a décidé de retirer ce médicament du marché national, a trouvé une nouvelle spécialité de même principe active Nardil® qui a obtenu de ce fait une ATUn et qui, à ce jour, semble mieux tolérée.

✧ Les pénuries de médicaments **cardiovasculaires** sont devenues de plus en plus fréquentes, ce qui représente un problème de santé publique en pleine évolution compte-tenu du nombre très élevé de patients potentiellement concernés. Étant donné le peu d'alternatives thérapeutiques à un grand nombre de médicaments en pénurie, celles-ci représentent également un défi majeur pour les cardiologues. Ainsi, plusieurs études montrant l'impact parfois important des ruptures d'approvisionnement en médicaments cardiovasculaires ont été publiées aux USA.

La récente revue de Reed et *al* fait référence à plusieurs ruptures de médicaments majeurs dans le domaine cardio-vasculaire comme les héparines ou la nitroglycérine IV (33). De façon très intéressante, les auteurs notent que l'absence d'un système national obligatoire de déclaration des effets indésirables des médicaments aux USA a rendu difficile la quantification de l'effet des pénuries de médicaments sur les patients. La plupart des données sur leur impact ont été générées à partir d'enquêtes menées par *l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP).* Dans une enquête ISMP de 2010, un clinicien sur cinq a signalé que le patient avait subi un préjudice en raison d'une pénurie de médicaments. Par exemple, ont été signalés des effets indésirables attribués à une héparine préparée de façon incorrecte lors d'une pénurie de préparations prémélangées (prémix) et deux décès dus à une pénurie d'épinéphrine. De nombreux cliniciens ont également indiqué que les pénuries étaient sous-déclarées. Les auteurs concluent « *qu'associer directement les pénuries de médicaments aux menaces pour la sécurité des patients demeure un défi qui a probablement ralenti les efforts de prévention et d'atténuation* ».

Il est également souligné que les substitutions par un même produit mais importées conduisent à délivrer des médicaments étiquetés en langue étrangère voire à des concentrations différentes, ce qui multiplie le risque d'erreur (par exemple, pour la nitroglycérine IV exportée d'Allemagne vers les USA à la suite de pénuries majeures) (33). Selon l'ISMP, un quart des cliniciens interrogés a signalé que des erreurs s'étaient effectivement produites lors de pénuries (34). Ils avouent que le signalement des erreurs est volontaire, ce qui signifie que ces estimations sous-représentent probablement le nombre réel d'erreurs qui se sont produites.

La revue de Wiggins *et al* analyse finement les conséquences potentielles des différentes ruptures d'approvisionnement pour des médicaments injectables majeurs utilisés dans les pathologies cardio-vasculaires aigües : adénosine, amiodarone, furosémide, amines vasopressives (dopamine, épinéphrine, norépinéphrine, néosynéphrine), agents inotropes (dobutamine), électrolytes (bicarbonate de sodium) (35). L'analyse des conséquences de ruptures en furosémide est particulièrement intéressante car elle explique que d'autres diurétiques injectables ou oraux sont certes utilisables en substitution mais que, dans certaines conditions, ils sont moins efficaces. Par exemple, en cas de clairance rénale inférieure à 30 ml/min, le furosémide reste efficace alors que l'hydrochlorothiazide est sans effet. Il faut alors faire appel à des associations de diurétiques, mal validées, ce qui complique le schéma thérapeutique et le suivi des patients.

✧ La **pédiatrie** est l'une des disciplines médicales les plus impactées par les ruptures d'approvisionnement. Les formulations pédiatriques sont déjà rares en période « normale » d'approvisionnement et toute rupture posera des problèmes importants, les alternatives ne disposant pas forcément de formulations adaptées (antibiotiques par exemple). Dans ces conditions, des préparations extemporanées par des infirmières ou des préparations magistrales sont utilisées avec de nombreux risques d'erreurs. Il a été récemment publié le cas d'une erreur de préparation d'une suspension d'oméprazole normalement préparée avec du bicarbonate de sodium injectable (36). Le bicarbonate de sodium injectable étant en rupture, la pharmacie d'officine chargée de la préparation a tenté d'utiliser du bicarbonate de sodium en poudre mais l'a confondu avec du baclofène (rangé alphabétiquement à côté !). Le nourrisson de quatre mois a été victime de ce fait d'une encéphalite grave, de crises comitiales et d'une détresse respiratoire liée à la toxicité du baclofène.

Bien qu'heureusement marginal et isolé, ce cas illustre bien la complexité des conséquences induites pour le patient d'une rupture d'un médicament dans un circuit qui, en temps normal, est soumis à un fort risque d'erreurs humaines ou matérielles.

Une revue et une prise de position récentes aux USA attirent l'attention sur les risques liés aux ruptures d'approvisionnement en pédiatrie (37).

RÉFÉRENCES

1) ANSM . Bonnes pratiques de pharmacovigilance Version n° 16 du 30/1/2018. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff205140ebd3492d6915e72460dba92.pdf
2) Mc Laughlin, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennesy G, Postelnick *et al.* Effects on Patient Care Caused by Drug Shortages: A Survey. Journal of Managed Care Pharmacy 2013 ; 19(9) : 783-788.
3) Hoppe-Tichy T. Medicine shortage-A reality check. 24th Congress of EAHP, Goteborg, 21-13 mars 2018.
4) American Society of Health System Pharmacists. Drug shortages. http://www.ashp.org/menu /DrugShortages.aspx. Accédé 20 avril 2018.
5) http://sante.lefigaro.fr/article/la-penurie-de-medicaments-vitaux-a-atteint-un-record-en-2017/. Accedé 30 avril 2018-05-02 http://sante.lefigaro.fr/article/le-casse-tete-des-medicaments-peu-rentables/. Accédé le 30 avril 2018
6) US Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. http://www.accessdata.fda.gov /scripts/drugshortages/. Accedé 12 avril 2018

7) Schweitzer SO. How the US Food and Drug Administration can solve the prescription drug shortage problem. Am J Public Health. 2013;103(5): e10-e14.
8) Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C, *et al.* Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(19):1811-1819.
9) Gatesman ML, Smith TJ. The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States. N Engl J Med. 2011 ;365(18):1653-1655.
10) Griffith MM, Pentoney Z, Scheetz MH. Antimicrobial drug shortages: a crisis amidst the epidemic and the need for antimicrobial stewardship efforts to lessen the effects. Pharmacotherapy. 2012 ;32(8):665-667.
11) Consalves WI, Grothey A. Waiting in line for cancer treatment? Gastrointest Cancer Res. 2011 ; 4(4): 147–149.
12) Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. JAMA. 2017; 317(14): 1499-1442.
13) Jensen V, Rappaport BA. The reality of drug shortages – the case of the injectable agent propofol. N Engl J Med. 2010;363(9):806-807.
14) Romito B, Stone J, Ning N, Yin C, Llano EM , Liu J *et al.* How drug shortages affect clinical care: The case of the surgical anesthetic propofol. Hosp Pharm 2015; 50 (9) : 798-805.
15) Bruder EA, Ball IM, Pickett W, Hohl C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD010225.
16) Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic — Nevada, 2007. Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57:513-7.
17) Becker DJ, Talwar S, Levy BP, Thorn M, Roitman J *et al*. Impact of oncology drug shortages on patient therapy: unplanned treatment changes. J Oncol Pract. 2013 ; 9(4): e122-8.
18) Goldsack JC, Reilly C, Bush C, McElligott S, Bristol MN, Motanya UN *et al.* Impact of shortages of injectable oncology drugs on patient care. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(7):571-578.
19) Metzger ML, Billett A , Link MP. The impact of drug shortages on children with cancer- The example of mechlorethamine N Eng J Med 2012; 367 (26): 2461-2463.
20) Anonyme. Editorial. Drug shortage in oncology. Lancet Oncol 2011; 12(4): 313.
21) Velaer KN, Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA, Neppl KG. Experience with Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Curr Urol Rep. 2016 ; 17 (38): 2-5.
22) Quadri F, Mazer-Amirshahi M, Fox ER, *et al.* Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: implications for clinical practice. Clin Infect Dis. 2015; 60: 1737-1742.
23) Institute for Safe Medication Practices. Drug shortages: national surveyreveals high level of frustration, low level of safety. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices, 2010; 15.
24) Institute for Safe Medication Practices. A shortage of everything except errors: harm associated with drug shortages. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices, 2012; 17.
25) Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC.The Effect of a Piperacillin/Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and Clostridium difficile Risk in 88 US Medical Centers. Clin Infect Dis. 2017 ;65(4):613-618
26) Wailan AM, Paterson DL. The spread and acquisition of NDM-1: a multifactorial problem. Expert Rev Anti Infect Ther 2014; 12: 91–115.
27) Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. Am J Med, 1992; 93: 481-8.
28) Alternatives pour le traitement des syphilis non neurologiques dans un contexte de rupture de stock de benzathine pénicilline. Communiqué de la SPILF en date du 23 novembre 2017.

http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-traitement-syphilis.pdf. Accédé 2 mai 2018

29) Griffith MM, Gross AE, Sutton SH, Bolon MK, Esterly JS, Patel JA *et al.* The Impact of Anti-infective Drug Shortages on Hospitals in the United States: Trends and Causes. Clinical Infectious Diseases 2012;54(5):684–91
30) Yu Wang Y, Smith KP. Safety of Alternative Antiviral Agents for Neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis and Disseminated Infection. J Ped Pharmacol Ther: 2014; Vol. 19(2): 72-82.
31) Pasquet A, Messou E, Gabillard D, Minga A, Depoulosky A, Deuffic-Burban S *et al.* Impact of Drug Stock-Outs on Death and Retention to Care among HIV-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. Plos One 2010; 5(10) :| e13414
32) Lukmanji S, Sauro KM, Josephson CB, Altura KC, Wiebe S, Jetté N. A longitudinal cohort study on the impact of the clobazam shortage on patients with epilepsy. Epilepsia 2018; 59(2): 468-478.
33) Reed BN, Fox ER, Konig M, et al. The impact of drug shortages on patients with cardiovascular disease: causes, consequences, and a call to action. Am Heart J. 2016; 175:130–41.
34) Institute for Safe Medication Practices. Survey links PN component shortage to adverse outcomes [Internet]. ISMP Medicat. Saf. Alert. 2014 [cited 2015 Jan 2]; Available from:https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/showarticle.aspx?id=70.
35) Wiggins BS, Nappi J, Fortier CR, Taber DJ. Cardiovascular Drug Shortages: Predominant Etiologies, Clinical Implications, and Management Strategies. Ann Pharmacother. 2014; 48:1177–1186.
36) Lau B, Khazanie U, Rowe E, Fauman K. How a Drug Shortage Contributed to a Medication Error Leading to Baclofen Toxicity in an Infant. J Ped Pharmacol 2016; 21 (6): 527-529.
37) Butterfield L, Cash J on Behalf of the Advocacy Committee for the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. Drug Shortages and Implications for Pediatric Patients. J Ped Pharmacol 2015; 20 (2): 149-152.

* *

*

CHAPITRE III - LES FACTEURS ÉCONOMIQUES COMME CAUSE DE RUPTURES ET PÉNURIES

3.1. L'ÉCONOMIE DU SECTEUR ET L'IMPACT DES DÉCISIONS

3.1.1. LA SITUATION

✧ En France, la Sécurité sociale reste de loin le premier financeur des dépenses de santé, avec 76,8 % du financement[21]. Les complémentaires (mutuelles, sociétés d'assurances, institutions de prévoyance) assurent 13,3 % du financement des dépenses de santé, dont 7 % pour les mutuelles contre 3,7 % pour les assureurs. La part directe des ménages représente actuellement 8,4 %.

Consommation de soins et de biens médicaux en 2016

en milliards d'euros

Type de soin	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Soins hospitaliers (1)	55,8	58,7	62,2	65,4	67,9	70,5	72,9	75,4	78,4	80,3	82,5	84,6	86,7	89,1	90,4	92,4
Secteur public	43,6	45,8	48,5	50,8	52,5	54,4	56,2	57,9	60,2	61,7	63,3	65,0	66,8	68,6	69,7	71,3
Secteur privé	12,1	12,9	13,7	14,6	15,4	16,2	16,7	17,5	18,1	18,6	19,2	19,6	19,9	20,4	20,6	21,1
Soins de ville	30,4	32,8	35,0	36,4	37,5	39,1	40,9	42,0	43,1	43,9	45,7	47,1	48,3	49,4	50,5	52,2
dont :																
médecins et sages-femmes	*13,9*	*14,9*	*15,7*	*16,1*	*16,5*	*17,1*	*17,7*	*18,0*	*18,3*	*18,2*	*18,9*	*19,0*	*19,3*	*19,7*	*20,1*	*20,6*
auxiliaires médicaux	*0,7*	*6,7*	*7,2*	*7,7*	*0,1*	*8,6*	*9,2*	*9,8*	*10,3*	*10,9*	*11,5*	*12,3*	*13,1*	*13,8*	*14,3*	*15,0*
dentistes	*7,3*	*7,8*	*8,3*	*8,6*	*8,8*	*9,1*	*9,3*	*9,5*	*9,7*	*10,0*	*10,3*	*10,5*	*10,6*	*10,6*	*10,8*	*11,1*
analyses de laboratoires	*2,8*	*3,2*	*3,5*	*3,7*	*3,8*	*3,9*	*0,4*	*4,1*	*4,2*	*4,3*	*4,4*	*4,3*	*4,3*	*4,3*	*4,3*	*4,4*
cures thermales	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,3*	*0,4*	*0,4*	*0,4*	*0,4*	*0,4*
Médicaments	26,1	27,3	29,0	30,5	31,0	31,2	32,2	33,1	33,6	33,7	34,2	33,9	33,3	34,1	33,9	34,0
Autres biens médicaux	6,5	7,1	7,6	8,3	8,8	9,4	10,2	10,8	11,2	11,8	12,5	13,0	13,6	14,1	14,6	15,2
Optique	3,6	3,7	3,9	4,1	4,2	4,4	4,8	5,0	5,2	5,5	5,7	5,9	6,0	6,1	6,1	6,2
Prothèses, orthèses, VHP (2)	1,0	1,1	1,2	1,3	1,5	1,6	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,6	2,7	2,9
Matériels, aliments et pansements	1,9	2,2	2,5	2,8	3,0	3,3	3,6	4,0	4,0	4,3	4,5	4,8	5,1	5,5	5,7	6,1
Transports de malades	2,1	2,3	2,4	2,6	2,8	3,1	3,2	3,4	3,6	3,7	3,9	4,1	4,3	4,4	4,6	4,8
Consommation de soins et de biens médicaux	**120,9**	**128,1**	**136,2**	**143,2**	**148,0**	**153,2**	**159,4**	**164,7**	**169,8**	**173,5**	**178,7**	**182,6**	**186,1**	**191,2**	**194,0**	**198,5**

(1) : court et moyen séjour, psychiatrie

(2) : véhicules pour handicapés physiques

Note : la série est révisée de 2006 à 2015

Champ : France

Source : Drees, comptes nationaux de la santé - base 2010

✧ En France, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique en 2017 est équivalent à celui de 2009[22]. Compte tenu de la part croissante de produits innovants, on comprend, avec ce chiffre, que la part des produits anciens a mécaniquement diminué. **En fait, pour contenir l'impact de la part du médicament dans le budget de l'Assurance maladie, les produits anciens, déjà peu chers, subissent une baisse continue de leur prix pour permettre à l'Assurance maladie d'absorber le coût des nouvelles thérapies très coûteuses**, ce qui érode les marges de ces produits anciens. Or, ce sont ces produits qui constituent la base de la thérapeutique anti-cancéreuse et anti-infectieuse et d'autres thérapeutiques indispensables (médicaments du système nerveux central, médicaments d'urgence en réanimation, médicaments anesthésiques, facteurs de la coagulation etc.)

Les thérapeutiques anti-cancéreuses et anti-infectieuses utilisées à l'hôpital sont majoritairement des **préparations injectables stériles dont le coût de production augmente mécaniquement d'année en année en raison notamment des exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication qui ont beaucoup évolué** en quinze ans. Les BPF ont des impacts sur les technologies de production utilisées avec pour conséquence la nécessité de toujours plus d'investissements lourds pour poursuivre les productions. Ajoutés à cela, **l'augmentation des coûts induits par les normes de protection de**

[21] Chiffres 2015

[22] Source Leem

l'environnement et les exigences impérieuses de protection des personnels (haute activité et/ou toxicité des substances actives manipulées), expliquerait que le nombre de sites industriels en mesure de fabriquer des médicaments injectables ait considérablement chuté en quelques années sur le territoire français et plus généralement sur le territoire européen.

✧ En 2008, la FDA indiquait que 35 % de toutes les ruptures concernaient **les médicaments injectables** stériles. En 2009, cette proportion s'était accrue pour atteindre le chiffre de 46 %. En 2010, elle a atteint 74 %. En 2017[1], la FDA observe que ces médicaments sont les plus vulnérables à la pénurie en raison du petit nombre de fabricants et d'une capacité de production limitée pour les médicaments injectables anciens, des longs délais et de la complexité du processus de fabrication. Lorsqu'une entreprise a un problème de production ou abandonne la production d'un médicament, il est difficile pour les entreprises restantes d'augmenter rapidement le niveau de production et la pénurie s'installe pour le produit concerné et gagne progressivement les produits de substitution. En effet, **il faut rappeler que les capacités de production pour ces médicaments injectables est limitée car la production se fait en locaux dédiés**, avec des mesures de confinement strictes et des procédures de travail lourdes pendant et après la fabrication (notamment le processus d'inactivation et / ou de nettoyage très long en fin de cycle de fabrication).

✧ De fait, le renchérissement des exigences réglementaires qui augmente les coûts de production de façon significative, sans possibilité de répercussion sur leur prix de vente, a progressivement des impacts sur la disponibilité de ces formes et de ces médicaments.

Et **les coûts industriels vont encore augmenter avec l'impact de la sérialisation**[23], consistant à attribuer un numéro unique, dans une série, à un médicament pour garantir sa protection contre la falsification, qui sera exigible dès 2019 : pour exemple, un façonnier pharmaceutique auditionné par le groupe de travail de l'Académie doit investir dix millions d'euros pour un CA de 130 M€, et doit encore prévoir le coût d'abonnement annuel au Hub informatique européen qui apparaît non négligeable. Parallèlement, la sérialisation aura aussi un impact sur la productivité, car elle contribue à la différenciation tardive et ralentira de fait les cadences sur les lignes de conditionnement.

✧ Il y a donc un effet ciseau entre la baisse des prix des médicaments anciens d'une part et l'augmentation des coûts de production d'autre part, surtout pour les médicaments injectables. Cet effet ciseau peut avoir pour conséquence ultime l'arrêt progressif de la commercialisation de produits dont le prix de revient industriel frôle ou devient même supérieur au prix de vente. Il a aussi pour conséquence de créer à la fois des problèmes de distribution parallèle depuis des pays (export) à bas prix (dont la France) vers des États à prix supérieur et des problèmes de disponibilité intrinsèque sur ces territoires pratiquant les prix les plus bas, en incitant les groupes internationaux à privilégier les États à prix de vente supérieur, tout spécialement en cas d'arbitrage lors des tensions d'approvisionnement. [On est tenté de rapprocher ce cas de la difficulté d'approvisionnement en fluorouracile (5-FU - anticancéreux) pour lequel le prix moyen unitaire observé en France est de cinq euros là où il est de 40 dollars aux USA.]

---

[23] Dans le cadre de la lutte contre les falsifications, à partir du 9 février 2019, chaque boîte de médicament de prescription (ainsi que l'oméprazole, médicament de prescription facultative) vendue en Europe devra être identifiée par un numéro unique. Les données de sérialisation seront partagées dans toute l'Europe grâce à un réseau de bases de données nationales interopérables via un Hub européen.

Pour que le système de vérification puisse fonctionner du fabricant au dispensateur, tous les numéros uniques seront dans la base de données européenne dès la fin de la fabrication d'un lot et la mise en distribution. Toute boîte de médicament devra être systématiquement vérifiée au moment de la dispensation. Si une seconde boîte portant le même numéro est scannée ultérieurement, le système rejettera donc ce numéro non valide, empêchant la dispensation d'un médicament risquant d'être falsifié. Ensuite, une investigation devra confirmer ou infirmer l'existence d'une fraude, dont il faudra ensuite identifier l'origine.

3.1.2. DISCUSSION ET PROPOSITIONS

Considérer l'industrie pharmaceutique en France comme un secteur stratégique.

✧ Depuis de nombreuses années, la politique des pouvoirs publics s'est principalement orientée sur la réduction du coût des médicaments pour faire la place et faciliter l'accès à tous les traitements, même les plus coûteux.

Par ailleurs, l'introduction des génériques a conduit à une forte baisse des marges pour les produits « princeps ». La forte baisse des prix des génériques a également des conséquences sur ces marchés, le nombre d'opérateurs a diminué.

✧ Cela a conduit l'industrie pharmaceutique à se restructurer, conduisant d'une part à la concentration d'entreprises **au niveau international plutôt que national** et d'autre part à **l'externalisation de la production**.

Il s'agit d'une externalisation pour les matières premières (Cf. Chapitre sur les substances actives) mais aussi parfois pour les produits finis (vers l'Inde).

✧ La délocalisation des sites de production de chimie fine pharmaceutique s'est réalisée souvent dans les pays à plus faible revenu et à moindre pression réglementaire comme les pays d'Asie (Inde, Chine, États du sud-est asiatique).

Ceci a pour conséquence pour la France, et plus généralement l'Europe (et les États-Unis), de dépendre de plus en plus d'usines de fabrication lointaines, dont la fiabilité qualitative, quantitative et dans le temps se révèle souvent problématique. Cette dépendance de l'Europe (80 % des substances actives ne sont plus fabriquées en Europe) pose la question de sa fragilité en termes d'indépendance sanitaire, mais a aussi de lourds impacts en complexifiant la « Supply chain » qui devient de plus en plus difficile à contrôler de façon efficace dans le domaine pharmaceutique.

➲ Devant ces constats, il est nécessaire que les Pouvoirs publics réagissent et considèrent que l'industrie du médicament est un atout stratégique, source de revenus et d'emplois, mais aussi qu'elle est essentielle pour assurer à terme l'indépendance de l'Europe en matière de médicaments essentiels.

➲ Il est indispensable d'établir un recensement précis des sites industriels européens capables de fabriquer des formes injectables de médicaments et plus particulièrement des sites capables de préparer des formulations contenant des substances hautement sensibilisantes ou à haute activité pharmacologique ou toxique[24], dont les médicaments anticancéreux et anti-infectieux, et de surveiller cette branche industrielle, pour être capable de réagir en cas de constat de lente érosion des capacités de production.

Prix des médicaments : tout mettre en œuvre pour maintenir les médicaments anciens indispensables sur le marché

✧ Pour maintenir la qualité des soins de la population, nous avons vu qu'il est nécessaire que les pouvoirs publics considèrent comme stratégique l'industrie du médicament en Europe. Mais il est

---

[24] Extrait des BPF 2017 :

4.4. Confinement
4.40 Des locaux de production dédiés, qui peuvent inclure des installations, des systèmes de traitement d'air et / ou des équipements de production, doivent être utilisés pour la production de substances hautement sensibilisantes telles que les pénicillines ou les céphalosporines.
4.41 Des locaux de production dédiés doivent être également utilisés lorsque des substances de nature infectieuse, à haute activité pharmacologique ou toxique sont mises en œuvre (par exemple, certains stéroïdes ou agents anticancéreux cytotoxiques) à moins que des procédures validées d'inactivation et / ou de nettoyage ne soient établies et suivies.
4.42 Des mesures appropriées doivent être établies et mises en œuvre pour éviter la contamination croisée par le personnel, les matières, etc... lors de leurs déplacements d'un local dédié à un autre.

également nécessaire d'analyser les multiples paramètres qui concourent à assurer la disponibilité des médicaments et notamment la qualité de la production, la qualité de la distribution, une réglementation adaptée, une réévaluation économique des produits anciens essentiels, etc.

✧ C'est pourquoi, sur le plan économique, il apparaît nécessaire de faire une analyse du rapport service médical rendu (SMR) / coût du portefeuille produits en commençant par les médicaments les plus anciens mais indispensables. Notre système d'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de santé (HAS) est principalement orienté sur les nouveaux produits. Il est également nécessaire de revisiter l'évaluation des produits anciens en leur attribuant, comme pour les autres, des améliorations du service médical rendu (ASMR) valorisantes lorsque ces produits s'avèrent indispensables au regard de la santé publique. Cette évaluation du SMR, si elle est favorable aux médicaments existants plus récents vis-à-vis de certaines populations ou parcours de soins, devrait conduire à une revalorisation tarifaire de ces médicaments anciens lorsque cela s'avère nécessaire. Plusieurs de nos interlocuteurs ont, en effet, souligné deux points majeurs :

- certains médicaments anciens et essentiels ont à l'évidence des prix trop faibles au regard de la complexité de leur production et des exigences actuelles BPF/BPD. Ceci n'encourage pas les industriels concernés à assurer la pérennité de l'approvisionnement et conduit parfois à l'abandon de certains produits indispensables. Ces derniers existants encore à l'étranger, l'Ansm est amenée, pour répondre au besoin des patients, à imposer d'approvisionner les pharmacies avec ces produits d'importation mais à un coût très élevé ;
- par ailleurs, le niveau très faible du prix pratiqué en France pour certains produits amène les industriels à choisir de servir, en cas de pénurie ou de tensions sur les stocks en médicaments non encore "différenciés", en priorité les pays où le prix de vente (donc la marge) est le plus élevé. D'autres industriels font le choix de servir les pays où il n'existe aucune alternative thérapeutique. Il est en tout cas certain que le différentiel de prix entre la France et les autres pays ne favorise généralement pas le choix de la France comme pays prioritaire en cas de tension d'approvisionnement.

Mettre en place une meilleure coordination globale et bienveillante entre tous les acteurs pour anticiper les actions à long terme et les accompagner

✧ L'insuffisante coordination entre les différentes structures, agences et ministères concernés par le médicament est sans doute le constat le plus important que l'Académie nationale de Pharmacie a pu faire au cours de ses différentes auditions. De ce point de vue, la France devrait s'inspirer du plan stratégique global initié par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

✧ Il est essentiel de nommer **une personne ou un organisme** qui aurait pour mission de mettre en place cette coordination nécessaire et aurait le pouvoir de réaliser des arbitrages pour s'assurer que les MTIM sont réellement disponibles à court, moyen et long terme sur le territoire. Il devrait être un **interlocuteur privilégié des industriels et de l'administration** pour assurer que les arbitrages sont faits au bon niveau de compétence et d'organisation au regard de la stratégie nationale dans ce domaine.

Dans ces conditions, au niveau national, il apparait évident que ce type de décision, qui relève de l'Ansm, devrait aussi être partagé par une instance en charge de la stratégie globale de la santé des populations.

> S'inspirer de la façon dont la FDA qui, prenant conscience du problème de l'indisponibilité des médicaments essentiels, a construit un ensemble de mesures coordonnées (flexibilité réglementaire) entre les agences concernées et avec les industriels pour améliorer la situation. Cette initiative de 2013 a permis une réduction significative des pénuries de médicaments sur le sol américain (90 % de réduction entre 2012 et 2016) (Cf. Le plan stratégique de la FDA d'octobre 2013).

✧ Au niveau européen, il en est de même. Pour prendre un exemple récent, l'agence européenne du médicament a lancé en avril 2018 une enquête[25] sur la stratégie à adopter par les États membres, lorsqu'un rapport d'inspection conclut au « non-respect des bonnes pratiques de fabrication » pour certains médicaments et tout spécialement lorsque cette conclusion peut conduire à une pénurie de médicaments critiques.

Dans ce projet, les autorités compétentes, qui n'ont pas participé à l'inspection, demanderont à l'autorité inspectrice les motivations de cette alerte. Ensuite, il appartiendra à chaque autorité d'examiner, avec le titulaire de l'AMM, les mesures dérogatoires éventuelles pour permettre la libération de lots. En effet, *lorsque ces actions pourraient entraîner une pénurie de médicaments critiques dans un État membre de l'Union européenne, l'autorité compétente de cet État membre pourrait décider d'atténuer et d'accepter le risque. Cependant, cette acceptation du risque ne change pas l'évaluation initiale des risques ; le site restera non conforme jusqu'à ce que des mesures correctives satisfaisantes soient prises.*[26]

On voit se dessiner ici un nouvel échelon dans la distorsion entre les États membres, en fonction de la doctrine d'inspection (entre les États membres acceptant le principe d'une flexibilité réglementaire et qui seront d'accord pour *fournir des conseils spécifiques aux personnes qualifiées*[27] *des usines pour faciliter la libération de lots de médicaments essentiels*[28] et ceux éloignés culturellement de cette notion, qui ne l'accepteront pas).

D'emblée, on peut considérer **qu'un échelon européen de coordination** des États membres concernés par un risque de rupture serait nécessaire, avec un mécanisme d'examen du rapport de déficience pour établir de façon consensuelle les mesures transitoires et à plus long terme. **Toute décision unilatérale aura des effets néfastes** dans une Union européenne où le principe d'équité de traitement des citoyens est au cœur du projet.

3.2. APPROVISIONNEMENT EN SUBSTANCES ACTIVES : LA FRAGILITÉ DE L'EUROPE

3.2.1. La situation : impact de la mondialisation sur la qualité des principes actifs et les conséquences potentielles sur la santé publique : difficultés rencontrées par les industriels du médicament et les fabricants de matières premières, les pistes de travail[29]

✧ La mondialisation correspond à l'intensification des échanges et des flux à l'échelle mondiale qui débouche sur la création d'un espace, de plus en plus intégré, avec des acteurs globaux.

---

[25] 26 March 2018 – Doc EMA/189939/2018/Committees and Inspections Department/ Public consultation concerning the EU template for GMP non-compliance statement. Consultation procedure: 3 April 2018 – 15 May 2018 – WC50046646

[26] Extrait du document cité ci-dessus WC50046646

[27] La Personne Qualifiée (QP) est un terme technique utilisé dans la règlementation pharmaceutique de l'Union Européenne (Directive 2001/83/EC for medicinal products for human use). La règlementation spécifie qu'aucun lot de médicament ne peut être libéré pour la vente ou l'approvisionnement des marchés s'il n'a pas été au préalable certifié par la personne qualifiée (qp) qu'il est conforme avec les exigences règlementaires (annexe 16 des bonnes pratiques de fabrication : « certification by a qualified person and batch release»). En France, les personnes qualifiées, qui travaillent au sein de usines de production, sont pharmaciens.

[28] Extrait du document cité ci-dessus WC50046646

[29] Séance thématique du 20 avril 2011- Intervention *Georges FRANCE, Vice-President, Quality Strategy Global Quality Operation Pfizer, représentant l'industrie des médicaments, et David SIMONNET, Président du groupe Axyntis, représentant l'APIC*

Le marché pharmaceutique est depuis longtemps un marché mondialisé, du fait même des coûts de développement pour un médicament nouveau. Le secteur pharmaceutique est le premier investisseur privé mondial en recherche et développement (20 %).

En 2016, le marché mondial du médicament est évalué à environ 941 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 882 milliards d'euros), en croissance de 3 % par rapport à 2015[30].

✧ Le modèle de la mondialisation est en crise, notamment avec l'arrivée de nouveaux pays au stade de développement avec, dans les vingt à quarante prochaines années, une croissance qui va concerner deux milliards et demi à trois milliards d'individus supplémentaires.

On assiste donc à un bouleversement inédit de la hiérarchie des puissances. Ce qui est nouveau, c'est l'ampleur et l'accélération de cette mondialisation au cours des dernières années. La mondialisation n'est pas un modèle à remettre en cause. Elle demeurera un vecteur de progrès sur le long terme mais l'ampleur du phénomène pose problème. Les changements ont été plus rapides que la capacité à faire face à ces changements. Le marché des produits de santé et notamment du médicament n'échappe pas à cette mondialisation qui s'exerce non seulement sur le médicament « produit fini » mais aussi sur les matières premières de départ nécessaires à la fabrication d'un médicament que sont les principes actifs, d'une part et les excipients, d'autre part.

✧ **Ainsi, la mondialisation est à l'œuvre également sur le marché des matières premières à usage pharmaceutique depuis de nombreuses années**. La pression sur les prix et les coûts a entraîné une délocalisation massive de la production des substances actives pharmaceutiques.

Si le marché est global, la chaîne de production de ces matières premières est fragmentée et les centres de décision et de contrôle sont de plus en plus découplés des nouveaux lieux de production. Le bilan risques/opportunités de ces tendances est devenu défavorable au point de menacer la santé publique. Les risques de pénurie (problème de production, voire arrêt inopiné de production) mais aussi les risques de falsification nécessitent un renouvellement des moyens et des méthodes à l'œuvre en matière de maîtrise des stocks, de contrôle et de politique qualité.

✧ Dans le domaine des substances actives, la première mondialisation contemporaine a débuté en 1989 et s'est poursuivie jusqu'en 2006. Les pays développés ont importé des produits à la compétitivité améliorée, ce qui a eu pour conséquence une désinflation des coûts leur permettant de poursuivre leur spécialisation sur des activités plus innovantes.

Ce modèle a volé en éclats avec la crise de 2008. Désormais, les prix des produits importés augmentent et, par ailleurs, les pays occidentaux se retrouvent dans une situation de moindre croissance économique. L'écart de prix entre la zone occidentale et la zone asiatique s'est considérablement réduit depuis dix ans (de 40/50 % à 20/30 %).

✧ Le marché mondial des substances actives pharmaceutiques représente un volume d'affaires de 15 à 30 milliards de dollars (2016)[31].

Le marché mondial est **très fragmenté pour la partie fabrication avec près de 3 000 acteurs**[32] dont quelques grands acteurs impliqués dans la synthèse des substances actives tombées dans le domaine public (tels que TAPI/Teva, Matrix, Cipla...) et les filiales ou activités de chimie fine des grands laboratoires (Sanofi, Sandoz/Novartis, Roche,...) et, pour la partie façonnage (substances actives et intermédiaires de synthèse), de nombreux acteurs (Cambrex, Siegfried, Lonza, PCAS, Novasep, Minakem...) de taille plus modeste.

---

[30] Données Leem- 05.09.17

[31] Source Sicos Biochimie, EFCG – Cf. http://www.industrie.com/pharma/chimie-fine-le-marche-des-petites-molecules-a-rebondi-selon-v-touraille-sicos,77267

[32] On compte en France une soixantaine de sites de production de principes actifs, répartis sur le territoire métropolitain, « purs » sous-traitants ou intégrés à des laboratoires. Source Sicos Biochimie, EFCG

✧ Dans le précédent modèle, le marché des matières actives était très captif. Les sites de fabrication des substances actives étaient majoritairement proches des sites de fabrication des médicaments et étaient la propriété des mêmes opérateurs (firmes pharmaceutiques ayant développé les médicaments).

Sur ce marché des matières premières pharmaceutiques, on assiste dorénavant à un fort déclin du marché captif.

✧ Par ailleurs, avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets, les génériques représentent une part croissante du marché pharmaceutique et renforcent cette pression sur les coûts, puisque les génériques sont presque par nature de prix inférieur.

✧ Et ce phénomène s'est également amplifié avec la complexification des synthèses des matières actives, lesquelles nécessitent souvent jusqu'à une vingtaine d'étapes, qui conduit les groupes pharmaceutiques à accélérer l'externalisation d'étapes de synthèse et/ou à céder des sites de production à des sous-traitants.

Ainsi, à ce jour, entre 80 % des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont fabriquées hors de l'Espace économique européen (source EMA). Le nombre de fabricants de substances actives n'est pas précisément connu, la Chine en compterait 5 000[33]. Surtout, la Chine concentrerait 40 à 50 % de la production d'intermédiaires de synthèse utilisés dans la production des substances actives entrant dans la composition des génériques du marché européen.

✧ Dans le cadre d'une récente étude (2016), l'Agence européenne du médicament (EMA)[34] a recueilli les données d'inspections des sites de fabrication de substances actives entre 2011 – 2016, menées par neuf autorités déclarantes (EMA, AIFA (Italie), ANSM (France), DKMA (Danemark), MHRA (Grande-Bretagne), EDQM (Conseil de l'Europe – Pharmacopée européenne), FDA (USA), TGA (Australie), OMS). Sur 944 sites uniques[35] recensés, 458 sites inspectés sont d'un intérêt commun pour les neuf autorités et, parmi ces 458 sites, 226 sont situés en Inde, 165 en Chine et le reste (67) éparpillé dans 16 autres pays dans le monde, dont le Japon et le Mexique.

Autre exemple, la DEQM ([36]), sur 240 inspections menées de 2015 à 2017, a déclaré 29 sites non-conformes : 15 Chine, 13 Inde, 1 Brésil ; ce qui a entrainé la suspension de 77 certificats de conformité à la Pharmacopée (CEPs) (dont environ 30 pour une société chinoise) et l'annulation de 24 CEPs.

✧ Ainsi, alors que le marché pharmaceutique mondial des médicaments se concentre encore actuellement majoritairement au niveau des pays occidentaux, les substances actives pharmaceutiques qui sont indispensables à la fabrication de ces médicaments sont, quant à elles, produites essentiellement en Inde et en Chine, avec pour conséquence une perte d'indépendance considérable des pays occidentaux sur ces matières premières, facteurs limitant de la « Supply Chain » en médicament.

---

[33] Rapport IGAS – 2012 Évaluation de la politique française de médicaments génériques RM 2012- 115P – page 52

[34] EMA - Report on the International Active Pharmaceutical Ingredient Inspection Programme 2011 – 2016 – mars 2018 – document référencé WC500247387

[35] "Unique" fait référence à une unité inspectable (qui peut faire partie d'un plus grand campus de plusieurs "sites"), qui a été soumise à inspection par une ou plusieurs autorités.

[36] Les 29 inspections non-conformes se réfèrent à un total de 240 inspections sur les trois ans (la moitié ayant été réalisées par l'EDQM et l'autre moitié par ses partenaires des autorités nationales). À ce jour il y a environ 4900 CEPs valides, toujours en grande majorité pour la qualité chimique. En 2018, l'EDQM considère avoir pu couvrir plus de 50 % des sites chimiques situés en Inde et Chine qui ont des CEPs.

✧ Cet éclatement de la chaîne de valeur de l'industrie de la chimie fine pharmaceutique et de l'industrie pharmaceutique induit un **découplage entre le centre de décision de la politique qualité, les autorités de contrôle, le marché et la zone de production**, avec deux risques majeurs :

- ✓ d'une part, un **risque de pénurie** : la sécurité de la fourniture de principes actifs n'est plus assurée, notamment, ne sont pris en compte ni **les risques géopolitiques ni les risques naturels** [50 sites de chimie pharmaceutique ont été arrêtés suite au Tsunami au Japon en 2011] ;
- ✓ d'autre part, une faible maîtrise de la gestion qualité de ces sites de synthèse et donc un **risque de sécurité sur la qualité des produits**.

3.2.2. Discussion

✧ Outre la dépendance des pays occidentaux pour la production des matières premières à usage pharmaceutique, c'est aussi le risque de falsification ou de non-qualité qui s'est accru.

Le renforcement des inspections par les autorités compétentes des États membres et leur volonté de coopération sont réels depuis quelques années. Cependant, on peut craindre d'emblée que ces mécanismes soient insuffisants car il existerait plus d'un millier de sites de fabrication de substances actives en Chine et Inde, et 3 à 6 000 sites fabriquant des intermédiaires de synthèse. Vu le nombre, il est illusoire de croire qu'ils pourront être tous inspectés.

✧ Il faut donc prendre à bras le corps le problème de la relocalisation progressive des sites de synthèse des substances actives dont toute pénurie présente un risque pour la santé publique, comme ceux du domaine étudié (antiinfectieux, anticancéreux).

Cependant, il faut être conscient des contraintes environnementales avec certaines synthèses chimiques arrêtées, même en Chine, car le procédé est trop polluant. On peut ainsi se retrouver avec un seul fournisseur mondial (Inde, pays qui accepte encore ce type de synthèse, mais pour combien de temps ?).

✧ Cela signifie aussi que toute réintégration de synthèses en Europe oblige, pour nombre de substances actives, à un redéveloppement complet du procédé de synthèse, avec une vision éco-responsable et les coûts associés, **ce qui signifie une revalorisation de la filière même en termes de R&D**. Comme le faisait remarquer le professeur Henri-Philippe HUSSON[37], Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, « *la chimie n'a pas dit son dernier mot et elle pourrait faire un retour en force bien utile* ». L'informatique pourrait certainement, dans l'avenir, permettre de concevoir de manière rationnelle et informatisée des voies de synthèse jusqu'alors difficiles. Encore faut-il décider de valoriser cette recherche et en permettre l'accessibilité aux industriels par, à la fois des formes de crédit d'impôts et un soutien aux filières de recherche académique et privées ou toute autre solution, pour une sécurisation de l'approvisionnement en substances indispensables.

Les mesures recommandées pour éviter la dépendance de l'Europe

- Créer les conditions d'une relocalisation de la synthèse des substances actives (voire de certains excipients indispensables à la formulation pharmaceutique) en Europe, pour atteindre, par paliers, une indépendance de l'Europe (de l'ordre de dix ans) pour les « médicaments indispensables » par exemple en :
  - créant une taxe à l'importation en Europe des substances actives fabriquées hors Europe (sur le modèle de la redevance GDUFA américain) ;

[37] Référence Article dans le Figaro santé 2017 du 15 septembre 2017

- développant un crédit d'impôt-production pour encourager la relocalisation de l'outil industriel pour les matières actives et les formes pharmaceutiques injectables en incluant, si nécessaire, le redéveloppement de procédés environnementaux compatibles ;
- encourageant la recherche française et européenne en matière de nouveaux procédés de synthèse, notamment *via* la recherche institutionnelle ;
- promouvant pour les « médicaments indispensables » identifiés, l'harmonisation des formes et des formules pharmaceutiques au niveau européen.

3.3. APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENT (LE PRODUIT FINI) : LA DIFFICULTÉ D'ANTICIPER LES BESOINS

3.3.1. État de la situation

✧ Comme nous l'avons vu précédemment, le marché pharmaceutique est mondialisé et en forte expansion au niveau mondial (+6 %/an)[38].

Cette expansion rend **difficile pour les industriels l'ajustement de leurs capacités** de production de médicaments. Elle a pour conséquence de conduire à une gestion de stocks très tendue.

✧ Par ailleurs, il existe dorénavant une **grande variabilité de la demande** apportée par l'apparition des génériques qui a rendu aléatoires les prévisions de ventes pour chaque firme. Les importations parallèles ont ajouté à la difficulté. Au global, l'exercice de prévision de ventes est beaucoup plus complexe aujourd'hui et est fréquemment source de tensions voire de ruptures.

✧ Revenons sur le processus d'anticipation des volumes et de fourniture des médicaments (« Supply Chain ») pour en comprendre les mécanismes.

Une « *Supply Chain* » peut se mettre en place suivant deux modèles principaux :

I - La fourniture de produits en réponse à une commande ferme du consommateur : c'est typiquement le modèle de l'industrie automobile. Il n'y a quasiment pas de stock et le délai de fourniture correspond plus ou moins au délai de production du produit.

II - La fourniture d'un produit sans commande : c'est la vente sur stocks, modèle qui domine dans l'industrie du médicament et qui nécessite de suivre quatre étapes clefs :

- ✓ les prévisions de vente : si celles-ci sont difficiles à appréhender, les étapes ultérieures ne permettront pas de répondre à la demande. Dans ce domaine, pour les produits anciens bien établis, cette prévision repose essentiellement sur l'historique des ventes, historique qui permet de tenir compte des consommations saisonnières. Il peut y avoir un ajustement en fonction de circonstances exceptionnelles telles qu'un arrêt prévu des chaînes de production pour maintenance ou, pour certains médicaments de médication familiale (médicaments en accès direct[39]), la réalisation de campagnes publicitaires dans les media. Les prévisions de ventes sont faites en général **sur 18 mois** mais sont estimées jusqu'à trois ou cinq ans si l'on pense avoir besoin de modifier les capacités de production à moyen terme. Elles sont révisées généralement tous les mois, par référence, voire toutes les semaines. Pour certaines classes

[38] Source Leem

[39] Également appelés médicaments OTC, sigle anglo-saxon pour "over the counter".

thérapeutiques telles que les vaccins, il peut être très difficile de faire des prévisions de ventes car les pays peuvent brutalement changer le calendrier vaccinal ou la liste des vaccins obligatoires, rendant les prévisions inexploitables dans la mesure où le cycle de production prend plusieurs mois voire années.
C'est la seule étape du processus où il n'y a pas de contraintes réglementaires ou de guide ou référentiels venant des autorités de tutelles.

- ✓ La deuxième étape concerne l'évaluation des capacités de production et des investissements nécessaires à court, moyen et long terme.
- ✓ La troisième étape concerne **la production réalisée sur la base des prévisions de vente**. Il s'agit d'abord des productions de matières premières, substances actives et excipients, puis de la production pharmaceutique de la forme finale et des références propres à chaque forme et chaque destination (pays, officine, hôpital, autres), où il faut assurer l'approvisionnement en articles de conditionnement. À ce stade intervient la phase de contrôle en cours de production ou à la fin de chaque étape clef.

Cette étape peut être et est souvent complexe et les cycles de production peuvent s'étaler sur plusieurs mois et même sur plusieurs années (médicaments de biotechnologie ou médicaments biologiques tels que les vaccins) selon la difficulté de production. À ce stade, les contraintes réglementaires sont multiples :

- les bonnes pratiques de fabrication doivent être suivies à chaque étape du processus. Si ces bonnes pratiques sont proches d'un pays à l'autre, les textes sont cependant différents et elles doivent être suivies en accord avec les textes de chaque pays destinataire des produits. Ces BPF font l'objet d'inspections des États et peuvent conduire à de multiples inspections sur un même site industriel, venant d'autorités de différents pays (USA, Europe, Japon, Corée, Russie, etc.) ;
- les fabrications réalisées doivent être conformes au dossier d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Chaque pays ou chaque ensemble de pays ayant des dossiers différents, l'industriel se doit de respecter l'ensemble des dossiers soumis. Il peut être amené à modifier telle ou telle partie des procédés utilisés mais doit alors soumettre pour information ou pour accord (le plus souvent) ces variations du dossier aux agences de santé de chaque pays. Sans l'accord des pays sur ces variations, les lots produits ne peuvent pas être commercialisés. Chaque pays évalue ces variations différemment et avec des délais qui peuvent varier de quelques semaines à plusieurs années ! ;
- dans le cas spécifique des vaccins, les États peuvent demander à recontrôler la qualité des lots de vaccins avant leur mise sur le marché, rallongeant le processus de plusieurs mois pendant lesquels le lot de vaccin ne peut pas être commercialisé. C'est le cas pour tous les vaccins sur le marché français.

- ✓ La quatrième étape concerne la distribution des médicaments fabriqués. Cette étape concerne le stockage des médicaments chez le fabricant et les grossistes répartiteurs, mais également le transport vers les points de distribution finaux (officines de ville, hôpitaux…). Comme pour les étapes précédentes, plusieurs textes réglementaires sont applicables, plus spécialement les bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain (Journal officiel de la République française du 25 mars 2014, texte n°2 sur 71) et les bonnes pratiques de dispensation (arrêté du 28 novembre 2016). L'étape finale est évidemment la dispensation des médicaments aux patients par l'intermédiaire du pharmacien d'officine ou hospitalier.

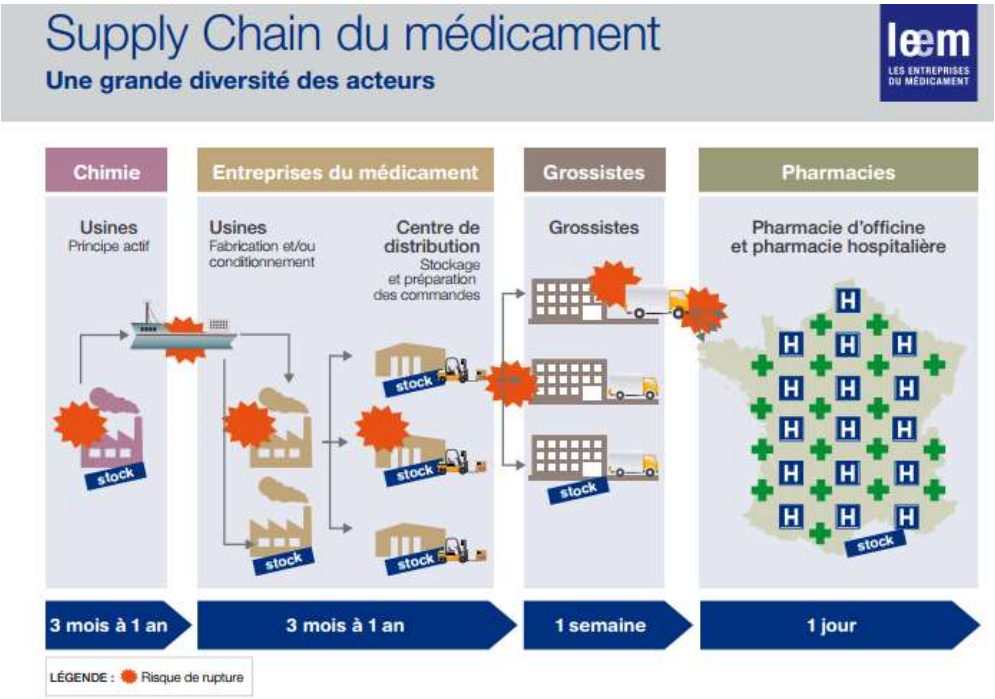


Schéma de la chaîne d'approvisionnement (« Supply Chain » du médicament). (Source Leem)

3.3.2. Discussion

✧ Pour optimiser les coûts de production, en vingt ans, on a pu assister à une spécialisation sans précédent des sites industriels de fabrication des médicaments, avec souvent absence de sites back-up (de réserves ou de remplacement).

✧ Pour les formes pharmaceutiques, la fragmentation la plus usuelle est celle entre les sites spécialisés dans la production de la forme pharmaceutique elle-même et les sites impliqués dans le conditionnement et l'étiquetage des médicaments. Cependant, les étapes de fabrication peuvent être également fragmentées.

✧ Pour lutter contre les tensions d'approvisionnement, l'idéal serait une **différenciation retardée** des médicaments avec idéalement une référence identique pour plusieurs pays, et *a minima* une référence commune au sein de l'Union européenne.

La différenciation retardée consiste à standardiser au maximum les opérations de fabrication y compris de conditionnement primaire et secondaire et à intégrer aussi tardivement que possible les éléments spécifiques à un produit (par exemple les mentions légales d'étiquetage spécifiques à un pays) de manière à s'adapter au mieux aux besoins du marché et aussi à réduire les coûts de stock.

Cela signifierait le plus possible d'avoir, pour un même produit, **des compositions identiques**, des process de fabrication et de contrôle identiques (donc un contenu de dossiers identiques avec des normes identiques) afin de pouvoir travailler avec un « **vrac** » identique et unique pour l'ensemble des marchés européens voire mondiaux et d'orienter et conditionner ce « vrac » au dernier moment, en fonction de la demande des pays.

Or, la plupart des produits anciens ont des histoires différentes par pays, essentiellement liées à des AMM nationales relativement anciennes (à l'époque où l'AMM centralisée européenne n'existait pas et où les procédures de reconnaissance mutuelle étaient peu usitées). Les raisons des différences de formulation ne sont parfois même plus connues. De plus, par suite d'une volonté d'optimisation industrielle, parfois, ces formules différentes, qui étaient jusqu'alors fabriquées sur des sites industriels

différents, se retrouvent fabriquées par un même opérateur sous-traitant, mais sans pour autant d'harmonisation des dossiers, conduisant à des productions proches mais non identiques et donc peu ou pas compatibles avec le concept de « différenciation retardée ».

✧ Pour **chaque spécialité et chaque forme/dosage différent, l'industriel peut avoir à gérer jusqu'à une dizaine de formules certes approchantes, mais différentes, ce qui complique d'autant la programmation des campagnes de fabrication** pour approvisionner les marchés de façon harmonieuse. Cette absence de mutualisation des formules empêche toute flexibilité de dernière minute qui permettrait de conditionner une partie d'un lot pour être dirigé sur un pays qui risque d'être en tension.

✧ L'idéal serait d'harmoniser également tous les éléments du conditionnement secondaire des médicaments, ce qui n'est pas possible même au niveau européen à ce jour pour la majorité d'entre eux. Malheureusement, c'est plutôt la tendance inverse qui est observée, avec des différences nombreuses en termes de mentions à faire figurer sur les étiquetages entre États membres ! Il suffit de prendre connaissance de la guideline européenne dédiée[40] pour se rendre compte de la difficulté de réorienter en urgence un produit déjà conditionné vers un autre État membre qui en aurait besoin, voire de venir en compensation d'un autre laboratoire sur un État membre (on dispose du produit mais pas des étuis dans la langue du pays ni surtout avec les mentions requises par le pays).

Pire, les génériques d'une même molécule en France n'ont pas toujours le même RCP, donc pas la même notice ni entre eux ni avec le médicament princeps.

Autre exemple, parfois, à formule identique du médicament, il n'est pas possible d'orienter ce médicament vers un autre État membre simplement parce que les seringues associées dans le même étui n'ont pas le même contenu d'étiquetage.

✧ Pour améliorer la situation de la prévention des ruptures, il faudrait *a minima* disposer **d'un étiquetage harmonisé au niveau européen pour les conditionnements primaires** (blisters ou flacons). Ceci permettrait de servir plus rapidement le pays en risque de rupture.

Pour la question des notices, il serait aussi bienvenu d'étudier la possibilité d'intégrer au revers des étuis des flash-codes, permettant aux personnels hospitaliers voire au patient d'avoir accès *a minima*, à une notice « universelle » rédigée en langue anglaise, voire compte tenu des possibilités informatiques d'avoir accès à une notice multilingue.

Les mesures recommandées :

- Inciter la Commission européenne et l'EMA à s'impliquer dans une démarche d'harmonisation internationale pour obtenir un cadre partagé d'évaluation des contenus des dossiers de variation, des définitions et des processus de décision harmonisés (reconnaissance mutuelle à intégrer aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM)) afin de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois sans réponse des administrations.

[40] Volume 2C - Medicinal Products for Human Use - Regulatory Guidelines of The Rules governing Medicinal Products in the European Union - notice to applicants - Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorized by the union – December 2016- revision 14.4 - https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en

- Faciliter les démarches des industriels visant à la convergence des conditionnements primaires et des notices des médicaments anciens au travers de l'Europe, pour faciliter la différenciation retardée[41].

- Pour les médicaments hospitaliers, étudier la possibilité de flashcode/data matrix pour un accès à une notice « universelle ».

3.4. LES PROCÉDURES D'ACHAT À L'HÔPITAL

3.4.1. LA SITUATION

✧ En France, comme dans tous les États membres de l'Union européenne, les achats des hôpitaux publics sont soumis aux dispositions des directives européennes portant sur les marchés publics. Les principes qui prévalent sont les suivants :

- liberté d'accès à la commande publique ;
- égalité de traitement des candidats ;
- transparence des procédures d'achats.

La passation d'un marché public est soumise à des règles de procédure et de publicité ; d'une part, l'acheteur doit se conformer à une procédure, déterminée en fonction de la valeur de l'achat et de son objet (travaux, fournitures, services), d'autre part, et pour garantir une concurrence satisfaisante, il doit appliquer des règles de publicité, qui varient elles aussi, en fonction de l'acheteur (collectivité, État, etc.), en fonction de la valeur estimée et de l'objet de l'achat.

L'ordonnance du 23 juillet 2015[42] et le décret d'application du 25 mars 2016 modifié[43] définissent les types de procédures d'achat applicables à l'hôpital.

Lorsque la valeur estimée (hors taxe : HT) est égale ou supérieure aux seuils européens publiés (soit 221 000 € HT[44] pour les collectivités territoriales et les établissements publics de santé), l'achat s'effectue selon une procédure formalisée (appels d'offres, procédures concurrentielles avec négociation, procédures négociées avec ou sans mise en concurrence préalable). Si la valeur est inférieure au seuil susmentionné, les achats peuvent se faire selon une procédure adaptée ou une procédure négociée sans publicité ni mise en concurrence préalables.

Le directeur de l'établissement de santé est responsable des achats réalisés par l'établissement. Il peut déléguer tout ou partie de sa compétence aux personnes de son choix.

✧ De fait, ce sont majoritairement les groupements de commandes ou les centrales d'achat qui lancent des appels d'offres pour faire jouer la concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques.

---

[41] La différenciation retardée consiste à standardiser au maximum les opérations de fabrication y compris de conditionnement primaire et secondaire et à intégrer aussi tardivement que possible les éléments spécifiques à un produit (par exemple les mentions légales d'étiquetage spécifiques à un pays) de manière à s'adapter au mieux au besoin du marché et aussi à réduire les coûts de stock

[42] Ordonnance n° 2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics - JORF n°0169 du 24 juillet 2015 page 12602 texte n° 38 - NOR : EINM1506103R

[43] Décret n°2016-360 du 25 mars 2016 relatif aux marchés publics. JORF n°0074 du 27 mars 2016 texte n° 28 - NOR : EINM1600207D modifié par le Décret n°2017-516 du 10 avril 2017 portant diverses dispositions en matière de commande publique (JORF du 12 avril 2017)

[44] Seuil au 1er janvier 2018

Le processus d'appels d'offres comporte plusieurs étapes :

- la 1ère étape de l'appel d'offres consiste en l'élaboration de l'allotissement (constitution des lots) ainsi que la définition et la pondération des critères de jugement des offres. La division par lots est portée par l'argument de l'accès des PME[45] à la commande publique ;
- une fois l'allotissement (par DCI le plus souvent ou classe ATC) établi, l'appel d'offres est rendu public en version électronique au Journal officiel de l'Union Européenne (JOUE) et/ou au Bulletin Officiel d'Annonces des Marchés Publics (BOAMP) en fonction du montant prévisionnel du marché ;
- le dossier de consultation des entreprises (DCE) rédigé est mis à disposition des candidats éventuellement intéressés sur un profil d'acheteur (site internet « spécialisé marchés publics ») ;
- après la date limite de réponse, les offres des soumissionnaires sont ouvertes, analysées sur la base des critères de jugement techniques, de sécurité et financiers, définis dans le DCE ;
- pour chaque lot, l'offre retenue est celle du soumissionnaire ayant proposé l'offre économiquement la plus avantageuse (« mieux disante »).

✧ En France, les achats de médicaments peuvent être réalisés dans le cadre de groupements d'achats nationaux, de groupement d'achats régionaux ou infrarégionaux ou localement par l'établissement.

Les achats hospitaliers constituent aujourd'hui le 2ème poste de dépense des établissements hospitaliers après celui de la masse salariale (au total 18 milliards d'euros en dépenses annuelles, dont 60 % d'achats médicaux). Ils sont égaux aux achats de l'État dans son ensemble, qui s'élèvent à 17 milliards d'euros, hors armement. Le marché des médicaments hospitaliers est estimé à huit milliards d'euros en 2016 (source : rapport activités CEPS 2016).

Pour porter la dynamique nécessaire à l'essor et à la structuration de la fonction achats au sein des hôpitaux, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) a lancé, début octobre 2011, le programme « Performance hospitalière pour des achats responsables » (PHARE). Son objectif est de dégager des « économies intelligentes », c'est-à-dire mieux acheter pour donner des marges de manœuvre supplémentaires aux hôpitaux, dans un contexte général de réduction budgétaire, tout cela, en conservant le niveau actuel de prise en charge des patients.

Le programme PHARE ne vise pas seulement à la réalisation de gains par les hôpitaux. Il agit également sur leur niveau de performance par l'accès de tous les établissements à des marchés groupés d'achats, par l'identification d'un responsable-achats unique par établissement ou regroupement d'établissements pour les plus modestes, par l'instauration d'un véritable dialogue entre ce responsable achats et les prescripteurs au sein des établissements, sur toutes les catégories de dépenses. Le développement de groupements de commandes publics est donc en complète adéquation avec cette initiative de la DGOS.

✧ En France, il existe de nombreux groupements dont les plus importants en « poids » sont UNIHA (Groupement de 32 CHRU et plusieurs dizaines de centres hospitaliers), RESAH (réseau des acheteurs

[45] Le 11 février 2014, le Conseil de l'Union européenne a adopté trois nouvelles directives : une directive portant sur l'attribution des contrats de concession (directive 2014/23/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014) et deux directives concernant la passation des marchés publics, abrogeant les précédentes directives 2004/17/CE et 2004/18/CE (directives 2014/24/UE pour les marchés « classiques » et 2014/25/UE pour les marchés passés par des entités opérant dans les secteurs de l'eau, de l'énergie, des transports et des services postaux).
Fruits de deux années de discussions, ces directives ont principalement pour objet, s'agissant des directives « Marchés », d'accroître l'efficacité de la dépense publique, de permettre aux acheteurs d'utiliser les marchés publics au soutien d'objectifs environnementaux et sociaux et de favoriser l'accès des petites et moyennes entreprises (PME) à la commande publique.
En application des dispositions de ces directives (1), les États membres disposaient d'un délai de deux ans suivant leur date d'entrée en vigueur, c'est-à-dire jusqu'au 18 avril 2016 au plus tard, pour les transposer.

hospitaliers), groupement d'intérêt public, centrale d'achat au service des établissements médico-sociaux publics et Unicancer Achats, groupement d'achats des Centres de lutte contre le cancer.

✧ Enfin, la quasi-totalité des acheteurs publics/privés en France (90 %) est adhérente au Club des Acheteurs de Produits de santé (CLAPS), association loi 1901, qui travaille sur différents sujets en rapport avec l'activité des acheteurs hospitaliers. Le CLAPS réunit des groupements et des centrales d'achat, des établissements hospitaliers publics et privés à but non lucratif, des établissements privés [Resah, UNIHA, UNICANCER Achats, AGEPS, Hospices civils de Lyon/HCL, Service de Santé des Armées, GAM, RAMSAY, HELPEVIA, Capio, ORPEA, Vivalto, ELSAN, Santé Cit, CACIC, Courlancy,). Les principales missions du CLAPS consistent à représenter les acheteurs de produits de santé auprès des institutions, constituer une force de proposition auprès des acteurs de santé et participer à la sécurité sanitaire tout en contribuant au développement durable.

Le CLAPS a mené une enquête auprès de ses adhérents pour évaluer les ruptures sur quelques mois en 2017 (janvier à août 2017). L'association a recensé 260 cas (ruptures ou non réception complète de commandes validées) : *62 % des « cas » étaient associés à des ruptures d'anticancéreux, d'antibiotiques et produits pour anesthésie/réanimation.*

3.4.2. Discussion

- ✓ **Le dispositif des appels d'offres actuel peut désorganiser la fourniture en générant artificiellement une hausse ou une chute brutale de la demande incompatible avec les processus industriels qui s'inscrivent dans la durée et nécessitent de la visibilité par rapport aux prévisions.**

On assiste depuis quelques années à un regroupement de structures d'achats avec des niveaux de commandes très importants. Bien évidemment, ces regroupements ont pour objectif de faire baisser les coûts et obtenir des prix avantageux pour les structures hospitalières. Cependant, mécaniquement, cela a des incidences sur la fiabilité du marché. Les appels d'offres concernent des marchés de plus en plus importants voire « géants ». En cas de problème survenant chez le fabricant retenu, par exemple, un problème qualité insoluble rapidement, il n'y a pas alors de réelle alternative possible en termes de quantité.

Une augmentation de production chez un autre producteur ne pourra pas être absorbée ou en faible proportion par rapport aux besoins (augmentation du rythme de production, par exemple, avec passage en 3/8 mais sans possibilité d'augmenter immédiatement la capacité intrinsèque de production en termes de machines-outils et de lignes de production). De plus, l'industriel qui viendra compenser ne pourra prendre le risque d'investir pour augmenter sa capacité de production que s'il est sûr de pouvoir compter sur un retour sur investissement. Or, il ne peut en être assuré dans le modèle économique actuel.

En définitive, la création de ces superstructures d'achat ou des commandes « géantes » a progressivement fait diminuer le nombre de fournisseurs potentiels.

- ✓ Les conditions de mise en œuvre des appels d'offres posent également des problèmes qui ont les mêmes effets *in fine* (diminution du nombre de fournisseurs potentiels), car :
  - le délai entre la conclusion du marché et le démarrage de l'approvisionnement est trop court et ne permet pas à l'industriel qui a emporté le marché d'augmenter sa production en conséquence. C'est fréquemment une source de tensions d'approvisionnement.
  - lorsque le titulaire du marché est défaillant, l'établissement de santé peut s'approvisionner auprès d'un autre laboratoire pharmaceutique ; le laboratoire venant en compensation pratique généralement **un prix nettement plus élevé** que celui conclu dans l'appel d'offres par le titulaire du marché. La différence de prix entre l'industriel

venant en « compensation » et le titulaire est à la charge du titulaire du marché. Or, il arrive que des dérives s'observent qui asphyxient le titulaire. **De fait, cette pratique finit par inciter les opérateurs économiques à ne pas répondre à de nouveaux appels d'offres et les incitent à attendre une défaillance d'un concurrent pour vendre ensuite leur médicament au prix tarif**. Il faudrait au contraire rechercher toute solution pour inciter les opérateurs économiques volontaires à répondre aux appels d'offres.

Les mesures recommandées pour éviter l'appauvrissement du nombre d'opérateurs répondant aux appels d'offres :

- Identifier ceux des « médicaments indispensables » recensés par le « Groupe élargi »[46], dont le prix est la condition limitante de disponibilité et réviser leur prix.

- Au niveau hospitalier :
  - revoir d'urgence les conditions d'appels d'offres :
    - ✓ pour encourager la multiplicité des fournisseurs (ex. : régionalisation + multi-attribution) des « médicaments indispensables », afin de maintenir une présence d'opérateurs en nombre suffisant ;
    - ✓ allonger le délai de façon significative entre l'obtention de l'appel d'offres et le début effectif de l'exécution du marché ;
    - ✓ imposer des quantités contractuelles prévisionnelles comportant une marge de variation raisonnable pour permettre aux industriels une meilleure programmation des campagnes de fabrication ;
  - créer un plafond de différentiel de prix acceptable en cas de défaillance du titulaire du marché ;
  - promouvoir auprès des centrales d'achat et groupements de commandes une bonne anticipation des procédures d'appels d'offres.

✓ Pour mémoire, la question de la nécessité de stocks tampons mérite d'être abordée mais elle ne fera pas l'objet d'un développement dans ce rapport, étant d'une autre nature.

* *

*

[46] Cf. recommandations page 6

CHAPITRE IV - LES FACTEURS RÉGLEMENTAIRES

4.1. LA COMPLEXIFICATION PROGRESSIVE DU CADRE RÉGLEMENTAIRE DES VARIATIONS D'AMM NUIT À LA FLEXIBILITÉ

4.1.1. État de situation

✧ Dans une usine de fabrication, les occasions de modifications des procédés et contrôles sont nombreuses. Les sites pharmaceutiques industriels gèrent ainsi au quotidien des multiples plans de changements ayant des origines diverses. Il s'agit d'améliorer les méthodes en fonction de l'état d'avancement des techniques et des bonnes pratiques de fabrication, des spécifications et méthodes analytiques établies par la Pharmacopée européenne, etc. Il peut s'agir d'un changement de site de synthèse de la substance active, d'une méthode de traitement d'eau ou d'air améliorée, d'un changement de taille de lot, d'une méthode de contrôle analytique plus performante dont la mise en place aura un impact sur les spécifications de libération des lots produits, ou plus simplement d'un changement de boîte postale imposé par la Poste, etc. Une meilleure connaissance progressive des éléments clés d'une fabrication pour chaque médicament permet aussi d'entrevoir des optimisations qu'il n'était pas possible nécessairement d'anticiper lors de la phase de développement technique, simplement par le fait que l'expérience fut réduite ou que la nouvelle technique/méthode n'était pas disponible lors de l'octroi de l'AMM.

✧ De plus en plus souvent, il s'agit aussi de faire face à des changements, soit imprévus, soit dont le titulaire d'AMM et le site fabricant ne sont informés que peu de temps avant leur mise en œuvre. Il peut s'agir par exemple d'un fournisseur d'excipients, de flacons, de bouchons, de seringues, etc., qui arrête sa production ou la transfère sur un nouveau site ou encore modifie les spécifications de ses produits.

✧ Par ailleurs, le nombre de normes est en constante augmentation ainsi que le nombre de mises à jour. Au total, chaque usine gère plusieurs centaines de changements par an.

✧ Pour tout changement, la réglementation s'impose : les bonnes pratiques de fabrication demandent d'une part, au titulaire d'obtenir une autorisation de modification de son dossier d'AMM (variation) et d'autre part, à l'industriel fabricant l'ouverture d'un plan de changement qui s'inscrit dans un système de maîtrise des modifications (« change control ») formalisé. Cependant, les industriels ne sont pas maîtres des délais de mise en œuvre de ces modifications car la grande majorité d'entre-elles doivent, avant de pouvoir être mises en place, *être approuvées par les autorités de santé qui ont octroyé l'AMM (procédure de variation)* et, ceci, dans chacun des pays dans lesquels le médicament concerné est enregistré. **Pour un site fabriquant un médicament autorisé au travers de plusieurs AMM nationales, il faudra que toutes les AMM aient été modifiées pour que la modification envisagée puisse s'appliquer à la production concernée**.

L'inflation progressive en vingt ans des contraintes réglementaires, due à la mondialisation ajoutée à la variabilité des exigences réglementaires d'un pays à l'autre, est telle que la plupart des changements envisagés pour des médicaments sous AMM nationales multiples nécessitent plusieurs années d'échanges épistolaires avec les différentes administrations avant de pouvoir mettre en œuvre le changement. L'illustration ci-dessous, sur la base d'exemples concrets dans un laboratoire international, concerne les délais d'approbation moyens obtenus pour dix demandes de changements soumises entre 2008 et 2014 dans plus de 70 pays.

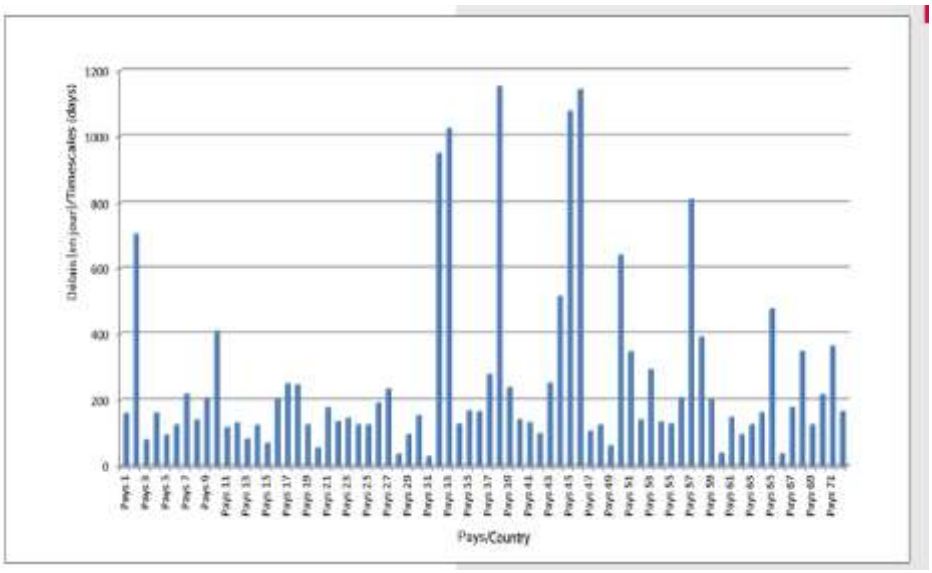
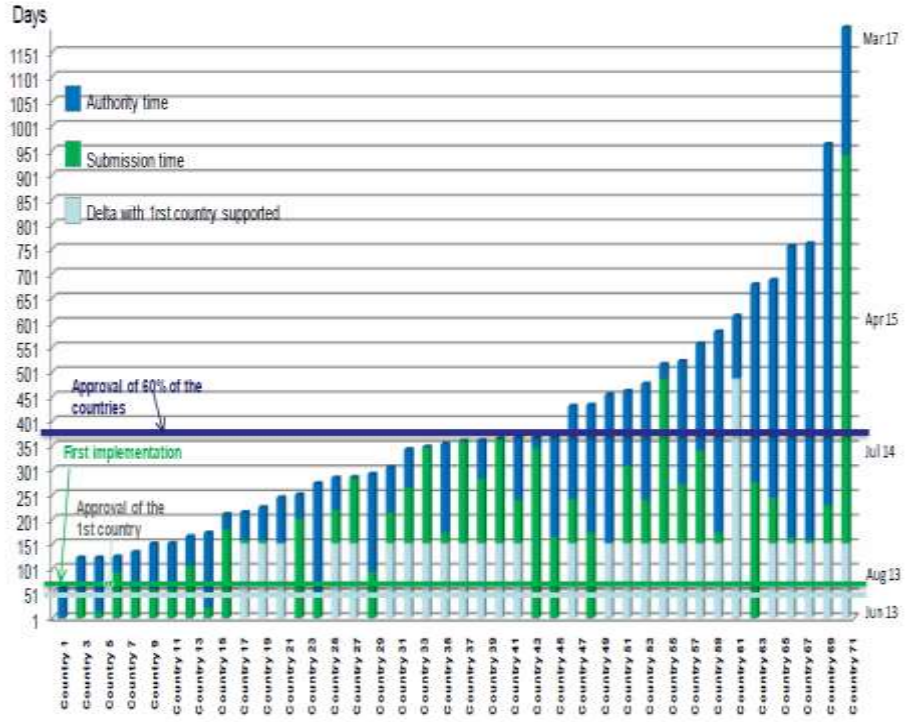


Illustration des délais nécessaire à l'approbation des demandes de changements dans différents pays. STP PHARMA PRATIQUES – volume 26 – n° 6 – novembre-décembre 2016, p. 308 – Commission SFSTP présidée par N. Beaudoux - délai moyen d'approbation pour dix changements entre 2008 et 2014.



Extrait de la présentation de N. Beaudoux, au titre de la FIIM[47], à l'occasion du Congrès DIA – Bâle avril 2018 – présentation intitulée « Life Cycle Management – Fast track or hurdle Race ? (Course rapide ou course de haie ?) Ce schéma illustre, pour un changement le différentiel de temps d'approbation entre 70 pays. On note (1) que, pour un même changement, le délai d'approbation des Autorités peut être de l'ordre de 1 mois à 3 ans (2) qu'après 400 jours, 60 % des pays ont approuvé le changement, et (3) qu'il faudra attendre plus de 3 ans pour le dernier pays.

✧ Comme illustré précédemment, les approbations des autorités, obtenues successivement pour causes d'AMM indépendantes dans les différents états membres européens (et *a fortiori* lorsque le médicament concerné est commercialisé dans de nombreux pays et continents), imposent la gestion d'une longue période de transition. Elle peut durer plusieurs années, avec une mise en œuvre séquentielle des changements, source de complexité et de surcoûts avec notamment la difficile obligation de gérer des stocks différents (avec ou sans modification, en attente de l'approbation) et de gérer les approvisionnements des différents pays.

[47] La FIIM, sigle de la Fédération internationale de l'industrie du médicament (ou IFPMA, en anglais, pour International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations) basée à Genève, représente l'industrie pharmaceutique ainsi que des associations nationales au niveau mondial.

✧ Dans la plupart des pays, il existe une classification réglementaire des changements en rapport avec leur aspect critique sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Mais là encore, l'appréciation de la criticité (pertinence et gravité des dangers) diffère selon les pays. De plus, les délais d'instruction des dossiers par les autorités, délais qui se déduisent de cette classification, ne prennent pas en compte les délais variables de recevabilité des dossiers par ces mêmes autorités, tout spécialement pour les médicaments approuvés *via* les procédures nationales. Or, les médicaments « indispensables » concernés par les ruptures sont majoritairement des médicaments, qui, dans l'Union européenne, ont été enregistrés *via* des procédures nationales[48]. Même au sein de l'Union européenne, les délais de recevabilité dans les 28 États membres courent de 2 mois à 30 mois[49].

✧ Pour les médicaments enregistrés en procédure centralisée, pour l'Union Européenne, le processus d'approbation est géré au niveau de l'EMA, mais le problème reste entier car, dans leur cas, les modifications de procédés concernent tout autant les pays hors-Europe (USA, Canada, Brésil, Chine, Mexique, Japon, Corée, Russie, Pays du Golfe, etc.).

✧ Selon une étude[50] entreprise par une commission de la Société française des sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP), trois modes de gestion des changements sont envisageables :

- mise en œuvre du changement échelonné à réception des approbations ;
- mise en œuvre du changement à date unique après approbation de certains pays ;
- mise en œuvre du changement à date unique après approbation de tous les pays.

L'application du changement échelonné à réception des approbations suppose de gérer simultanément deux procédés pour le même produit et d'avoir une gestion de stocks de produits avec ou sans changement, avec toutes les gestions concomitantes de références d'articles et de matières premières différentes, ce qui est source de difficultés voire d'éventuelles erreurs à l'origine de refus de lots et donc de tensions d'approvisionnement. Ce mode de changement n'est pas toujours possible, car il suppose d'avoir la capacité de « doublonner » les équipements et les locaux en conséquence. Parfois, ce n'est même pas envisageable, comme pour les vaccins et certains des médicaments biologiques ou obtenus par un procédé biotechnologique.

✧ Avant le transfert vers le nouveau procédé, lorsqu'un certain nombre de pays ont approuvé la variation, il est donc alors nécessaire de constituer des stocks prévisionnels correspondant à la durée anticipée des approbations réglementaires pour l'ensemble des pays concernés au niveau mondial. Or, comme on l'aura compris, cette anticipation des délais (et donc de taille des stocks) est souvent prise en défaut, car non seulement les délais sont difficiles à anticiper, mais la demande peut aussi varier rapidement et de manière importante. Ainsi, pour les vaccins, il aura suffi qu'un ou deux États ajoute du jour au lendemain le vaccin contre la coqueluche dans leur calendrier vaccinal, suite à une recrudescence de cas de coqueluche, pour assécher les stocks au niveau mondial. Pour les vaccins notamment, les études ont montré que chaque variation réglementaire pouvait potentiellement mettre 50 % de la population mondiale en situation de risque de rupture de stock.

La création de plusieurs références industrielles pour un même produit va avoir pour conséquence également de rendre encore plus complexe la « Supply Chain » du produit. En effet, ce jeu de stock différencié est nécessairement difficile à gérer.

✧ En dehors des situations d'urgence, pour éviter trop de difficultés sur plusieurs années, les industriels recherchent toute solution permettant une application des changements à date unique. Cela suppose

---

[48] La procédure centralisée d'enregistrement en Europe n'a démarré qu'en 1995. Pour les médicaments dont la première autorisation de mise sur le marché est antérieure à cette date ou qui ne relèvent pas de la procédure centralisée obligatoire pour certains types de médicaments, l'enregistrement des dossiers fut ou reste national.

[49] STP PHARMA PRATIQUES – volume 26 – n° 6 – novembre-décembre 2016, p. 312 – Commission SFSTP présidée par N.BEAUDOUX

[50] Id.

en corollaire toute une stratégie « réglementaire » de dépôt. Il faut, en effet, choisir la date de dépôt des demandes d'approbation des changements dans certains pays, pour tenir compte à la fois des pays pour lesquels l'approbation est rapide voire non nécessaire, des pays pour lesquels l'approbation dans le pays de l'AMM de référence est un prérequis au dépôt, des pays[51] qui imposent un délai maximal de mise en application du changement à la suite de l'approbation et des pays dont les délais de recevabilité et d'instruction sont longs voire difficilement anticipables. Cela représente un casse-tête réglementaire dans tous les cas qui est en grande partie la cause de la décision de ne pas améliorer les procédés et de laisser aller un produit vers une obsolescence technique qui sera, elle-même, cause d'une éventuelle décision d'abandon par le titulaire d'AMM lorsqu'après plusieurs années de « vieillissement » technique du médicament, il deviendra trop coûteux (et très long pour les raisons administratives exposées plus haut) d'actualiser le dossier.

✧ On comprend dès lors comment les contraintes réglementaires participent aux ruptures et tensions d'approvisionnement. Cette description ne tient pas compte des fréquentes situations d'urgence, par exemple, une obligation de rechercher un nouveau fournisseur de substance active (si tant est qu'il en existe un) parce que le précédent est en arrêt de production (plusieurs exemples récents en Chine), ou parce que son certificat de conformité à la Pharmacopée lui aura été retiré par l'EDQM, un changement de fournisseur d'articles de conditionnement, un changement de localisation du site de fabrication du fournisseur,…). Ces situations d'urgence s'apparentent d'emblée à des difficultés annoncées nécessitant un déploiement d'efforts des équipes pharmaceutiques qui, malheureusement, ne sera pas nécessairement couronné de succès ni accompagné par les autorités réglementaires. Finalement, tout le monde est perdant. Certainement par méconnaissance de la réalité industrielle, tout un chacun accuse alors « l'industrie » de cet état de fait. Or, les équipes pharmaceutiques jusqu'à la plus petite fonction dans une usine sont très impliquées et vivent ces situations comme de graves échecs.

✧ Parfois, ce sont les exigences unilatérales de certains pays qui peuvent être impactantes. La mise en place en 2017, dans des délais extrêmement courts (six mois), d'un pictogramme « grossesse », exigé sur les étiquetages par la Ministre de la santé[52] sans consulter l'Ansm, a posé d'importants problèmes de mise en place pratique au stade de l'étiquetage et du conditionnement. Il faut rappeler qu'un simple changement d'étiquetage sur une présentation, pour un marché donné, augmente la différenciation très en amont dans la « Supply Chain » avec toutes les conséquences d'approvisionnement en stocks spécifiques non partageables avec d'autres marchés. Certaines ruptures de médicaments vitaux (non concernés en priorité par cette question du pictogramme grossesse) ont été évitées de justesse, grâce à une mobilisation des équipes pharmaceutiques des filiales françaises.

Cette décision, qui faisait suite au scandale sanitaire mis en lumière par les médias sur l'utilisation chez la femme enceinte de médicaments contenant du valproate de sodium prescrits dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, aurait pu être déclinée autrement, *a minima* par type de risque. L'élargissement immédiat, un peu dogmatique, à tous les médicaments créait d'autres risques. D'ailleurs, l'Académie nationale de médecine a exprimé ses réserves (communiqué du 6 février 2018) quant à la mise en œuvre précipitée de cette mesure qui aurait nécessité, selon elle, plus ample réflexion[53] et un périmètre plus réduit. Au passage, on ne saurait passer sur ce sujet sans mettre l'accent sur les dangers de décisions politiques précipitées et décidées à chaud, dans le domaine de la santé.

---

[51] Portugal, Pologne, République tchèque, Roumanie, Belgique, Ukraine, Japon notamment. Id.

[52] Le Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits est paru au JORF n°0091 du 16 avril 2017 pour une mise en application au 17 octobre, tandis que les mentions définitives à faire figurer sur les étiquetages est paru au JORF du 15 août 2017 (Arrêté du 9 août 2017 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits.)

[53] Pour l'Académie nationale de médecine, il serait utile de redéfinir le périmètre très large du décret afin d'en conserver l'intention initiale. Pour l'Académie, seules les substances ayant fait la preuve de leur effet délétère pour la grossesse humaine devraient être visées par une action de communication de cette nature, avec apposition d'un pictogramme « Interdit ». En revanche, pour les autres substances, aucun

✧ Globalement, le régime des variations s'est donc alourdi au niveau mondial. Surtout, le traitement administratif des variations s'est considérablement complexifié alors qu'au final, sur le fond, les variations ne sont quasiment jamais refusées, dans la mesure où souvent elles sont liées aux modifications mêmes des normes ou à une actualisation des techniques et méthodes tendant vers toujours plus de qualité du médicament commercialisé. Or, non seulement, le niveau de criticité selon les changements est très différent selon les États (différence de niveau de précision dans la description des changements ou différence dans les études demandées), mais les délais d'approbation ne sont absolument pas coordonnés.

Et comble du paradoxe, pour résoudre une rupture, en attendant le résultat de ce processus d'approbation long et complexe, ces mêmes autorités solliciteront d'importer des médicaments, lesquels peuvent être de standard de qualité inférieur ne répondant pas toujours aux critères nationaux utilisés pour les produits français.

✧ Les autorités des pays adhérents à ICH[54] ont conscience de la problématique du fait que ces délais peuvent être un frein à l'amélioration continue et à l'approvisionnement en médicaments. Elles ont initié une réflexion[55] (enquête publique initiée par l'EMA pour l'Union en décembre 2017 et jusqu'en décembre 2018) qui a abouti à la diffusion pour enquête publique d'une guideline ICH Q12[56].

Avec ICH Q12, c'est un vrai changement de paradigme qui est proposé par les concepteurs de ce guide, une petite révolution dans le mode de fonctionnement et de gestion des modifications réglementaires post-AMM, tant pour les industriels que pour les autorités réglementaires. *Le but est de diminuer le nombre de soumissions nécessitant une pré-approbation des autorités*, ce qui ne signifie pas une diminution de la surveillance par ces mêmes autorités, tout au contraire, puisqu'il y aura nécessité pour le titulaire de l'AMM d'informer les autorités compétentes des différentes modifications apportées, charge alors aux autorités de procéder aux vérifications *a posteriori*.

ICH constate que, bien que le format du dossier d'enregistrement soit maintenant commun pour les trois régions du Japon, Europe et USA (« Common Technical Document »), il n'y a aucune approche harmonisée pour définir quels sont les éléments critiques dans un dossier d'AMM qui détermineront la qualité intrinsèque du produit en phase de fabrication. Et qui plus est, avec un même type donné de changement, les procédures d'approbation des changements sont assez différentes selon les agences. Pour illustrer cette dysharmonie, on se rapportera aux travaux[57] de la Commission SFSTP susnommée qui a ainsi recensé pour l'Europe, les USA, le Japon et le Canada, les variantes de procédures, en fonction du niveau de risque identifié : certains changements considérés comme ayant un impact mineur sont simplement consignés et disponibles chez le fabricant pour le Canada, tandis que ces mêmes changements devront être déclarés voire évalués par d'autres agences. Les délais réglementaires d'approbation avant mise en œuvre, pour les mêmes types de changements considérés

---

pictogramme ne devrait être apposé : des échanges entre prescripteurs, pharmaciens et patientes sur la base des informations médicales disponibles et de la notice des conditionnements devraient suffire, évitant de surcroît des effets d'alerte inutiles et contre-productifs.

[54] La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis dans le but de définir et d'harmoniser certaines des normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. À l'origine, l'ICH est une initiative tripartite regroupant originellement les six organisations réglementaires et industrielles en Europe, aux États Unis et au Japon. À ce jour, cette conférence a publié plus de 45 textes de référence qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus de développement et d'enregistrement des médicaments. L'harmonisation est réalisée grâce à l'élaboration de directives (guidelines) *via* un processus de consensus scientifique entre les représentants des agences réglementaires et les experts de l'industrie travaillant côte-à-côte. En octobre 2015, cet espace informel de concertation a été restructuré et l'association ICH a été fondée permettant à tout pays souhaitant intégrer ce « conseil d'harmonisation » de participer à l'élaboration des textes. La mission de l'ICH est donc maintenant d'atteindre une plus grande harmonisation dans le monde entier en matière de qualité, sécurité et efficacité des médicaments et permettre un enregistrement par les autorités de la manière la plus efficace possible en évitant le plus possible les redondances pour épargner les ressources. L'association ICH a été basée en Suisse pour permettre un travail en collaboration avec l'OMS.

[55] ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management — document EMA/CHMP/ICH/804273/2017 du 14 décembre 2017 (projet en cours de consultation publique jusqu'au 28 décembre 2018

[56] Id°.

[57] STP PHARMA PRATIQUES - volume 26 - N° 6 - novembre-décembre 2016, p.313

comme ayant un impact majeur varient entre 60 jours et 18 mois (ces délais ne tiennent pas compte du jeu de questions-réponses entre l'agence et l'industriel, qui peut doubler le délai).

Les propositions d'ICH Q12. Au lieu d'un cadre contraint appliqué sans nuance pour tout type de médicament (chimique, biologique, thérapie cellulaire, etc.), pour tout type de forme pharmaceutique (comprimés, injectables, etc.) qui définit *a priori* ce qui aura un impact majeur et ce qui n'en aura pas, quels que soient les vrais risques associés, ICH propose un travail au cas par cas en amont. *Il s'agira, pour les industriels, d'identifier les zones à risque prédictibles* et de proposer aux autorités un protocole prédéfinissant, en fonction des caractéristiques du produit et de ses analyses de risques, le mode d'action en fonction des modifications éventuelles (possibilité de modification de matière première, modification d'une méthode analytique, d'un volume de fabrication, etc.).

Si les résultats de l'étude, dans le cadre des procédures de « change control », sont ceux attendus, l'industriel pourra alors implémenter la modification sans attendre. Les changements seront facilités car anticipés dans un protocole. Cela permettrait à l'industriel de fournir les résultats de ses travaux aux agences réglementaires (mise à disposition sur le site ou par communication active) en fonction de ce qui aura été décidé entre les parties. En cas de résultats non conformes, alors la modification devra entrer dans le cursus d'évaluation ou de déclaration tel que défini par les procédures conventionnelles.

En contrepartie d'une gestion facilitée des changements, elle suppose, de la part des industriels, un travail de connaissance des produits facilitant le processus d'amélioration continue. En effet, la lourdeur des contraintes actuelles a un effet pervers, elle n'incite pas les industriels à améliorer les processus, d'où les constatations actuelles d'un certain vieillissement de l'outil industriel, qui est également une des raisons de ruptures de médicaments anciens. (Cf. Chapitre Facteurs techniques).

Va-t-on assez loin dans l'harmonisation ? Ce projet de guideline ICH Q12 actuel a été l'objet d'une critique de la part des industriels, considérant qu'il ne va pas assez loin dans la recherche de l'harmonisation en termes de processus en pratique opérationnelle. En plus, le processus ICH n'est pas reconnu par un certain nombre de pays majeurs qui n'ont pas intégré le Conseil ICH maintenant ouvert à tout pays (Brésil, Corée, Chine, etc.).

La mise en application de ICH Q12. Les étapes vers ce futur sont donc encore nombreuses et incertaines. Les autorités européennes (Commission européenne et EMA) ont déjà fait savoir que le mode de fonctionnement envisagé par ICH Q12 n'était pas compatible avec le cadre juridique actuellement établi, ce qui signifie un temps « long » à prévoir pour modifier, selon les recommandations d'ICH, le cadre juridique européen des modifications d'AMM, négocié à 27 États membres.

Par ailleurs, ce nouveau paradigme suppose aussi un nouveau mode de travail au sein des agences, nécessitant une *collaboration soutenue entre les équipes d'évaluateurs et les équipes d'inspecteurs*. Ce sera certainement facile pour certaines cultures caractérisées par leur pragmatisme. D'ailleurs, on peut déjà considérer que la FDA pratique de la sorte depuis 2013, dans le cadre de son plan stratégique de prévention et d'atténuation des ruptures, puisqu'elle a introduit le concept de « flexibilité réglementaire » et qu'elle est attentive à développer de nouveaux outils, normes et approches (dans le cadre de ce qu'elle désigne comme partie prenante de la « science de la réglementation » (Cf. Chapitre 7.3). Qu'en est-il pour les autres grandes agences, et en particulier au niveau français ?

4.1.2. Discussion

En définitive, seule la prise de conscience des enjeux par tous et une volonté politique forte au plus haut niveau décideront du futur de cette question, car il faut à la fois changer de regard et changer le « carcan » réglementaire actuel en un dispositif efficace et adapté à chaque situation.

Il faut que **flexibilité (en fonction de la casuistique) et harmonisation** soient les maître-mots et le support de ce nouveau paradigme. La FDA a montré que l'on pouvait être flexible sans rien céder à la sécurité. Ses résultats démontrent l'intérêt de sa démarche pragmatique.

Les autorités des États membres de l'Union européenne doivent avoir la préoccupation de modifier rapidement le cadre juridique actuel pour rendre la démarche d'ICH Q12 compatible. À défaut d'une mise en œuvre adaptée de ce nouveau paradigme, ce sont les patients européens qui en subissent les conséquences lorsque les ruptures de stocks ont pour cause racine une modification de procédé qui prend du temps à être autorisée par les principales autorités réglementaires. Si, pour des raisons qui tiennent au formalisme des processus de décision au sein de l'Union européenne, la conclusion formelle de ce processus de modernisation nécessitait plusieurs années, les États devraient avoir le courage de mettre en place des expérimentations, coordonnées par l'EMA.

Au niveau mondial, il faut que les États acceptent la mise en place d'un processus de gestion des changements **harmonisé** en utilisant les standards internationaux et que ces processus soient intégrés aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM).

C'est aussi toute la finalité de la guideline OMS/WHO, parue récemment en « Proposed guidelines » en octobre 2017, « *Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products* »)[58] qui indique des critères qualité, les procédures à suivre, les délais de mise en place, …

La mise en œuvre de ces standards permettrait une harmonisation et une accélération de la mise en place des changements par les industriels.

Finalement, ce « new deal » en matière de gestion des changements serait « gagnant/gagnant »

- pour le patient : diminution des risques de ruptures grâce à des processus réglementaires rapides et tout aussi efficaces – meilleur accès aux médicaments de haute qualité ;
- pour les agences : réduction conséquente des évaluations redondantes ou sans impact sur la qualité (moins de revues de dossier) - les évaluateurs se concentreraient sur les variations "majeures" ayant un impact sur la qualité.

Cela suppose, évidemment, la reconnaissance des revues réalisées par d'autres pays évaluateurs, (meilleure collaboration entre agences et mise en place de vrais groupes d'échanges d'information pour éviter les décisions unilatérales non partagées) et les industriels (réduction de la complexité sur les sites, meilleure efficience…).

Cela suppose aussi qu'au sein des États, au sein des autorités de santé (agences ou autres organisations), les départements chargés des évaluations des changements et ceux chargés de l'inspection travaillent en étroite collaboration.

4.2. Le cas des médicaments destinés à des maladies ou des situations cliniques rares

✧ Parmi les médicaments non disponibles, identifiés comme étant en rupture « permanente » ou dont les épisodes de rupture sont si longs que l'on ne peut plus les considérer comme « épisodiques », figurent les médicaments destinés à des maladies rares et aux situations cliniques rares.

Ce sont tous des produits pharmaceutiques qui s'adressent à des pathologies limitées en nombre de patients et qui, de ce fait, ne génèrent plus « assez » de profit pour le détenteur de leur AMM. Il n'en reste pas moins que des groupes de patients ciblés en sont dépendants. Dans de nombreux cas, ces

[58] WHO/BS/2017.2311 - EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION - Geneva, 17 to 20 October 2017 – Proposed Guidelines

produits sont aussi des alternatives thérapeutiques lors de l'échec des traitements de première ligne plus récents. Ni le cadre réglementaire des AMM ni les modalités d'instruction des dossiers ne sont adaptés pour répondre aux situation d'urgences.

✧ Le Haut Conseil de la santé publique a rendu public, en mai 2016, son rapport d'évaluation du plan national Maladies Rares 2011-2016, dans lequel figure une évaluation de la question de l'accès aux médicaments spécifiques.

Dans ce 2ème plan, plusieurs mesures visent aussi à renforcer la qualité et l'adaptation à chaque patient de la prise en charge médicamenteuse (actions A-4, pilotage DGS), en facilitant l'accès aux médicaments spécifiques, en prévenant les arrêts de commercialisation, en facilitant les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux et en améliorant la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques.

Le bilan à date n'est guère très positif (retards identifiés ou action non commencée).

Axe A	Améliorer la qualité de la prise en charge du patient		
A-4	**Garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient atteint de maladie rare**		
A-4-1	Faciliter l'accès aux médicaments spécifiques	DGS	Retard identifié
A-4-2	Prévenir les arrêts de commercialisation	DGS	Retard identifié
A-4-3	Faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux	DGS	Non commencé
A-4-4	Améliorer la connaissance sur l'utilisation des médicaments spécifiques	DGS	Retard identifié

Extrait du rapport du Haut Conseil de la santé publique – rapport d'évaluation du plan national Maladies Rares, 2011-2016, p.23

Le rapport fait le point sur les outils à disposition pour faciliter l'accès à la prise en charge des patients.

- il met en exergue l'intérêt du processus d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Globalement, tous médicaments confondus, le nombre d'ATU nominatives délivrées par an par l'Ansm est très important et relativement stable d'une année à l'autre (plus de 27 000 ATU nominatives en 2013) bien que les ATU de cohorte se développent. L'Ansm a octroyé neuf ATU de cohorte en 2013, 33 en 2014 et 14 au 30 septembre 2015. Les demandes proviennent de tout le territoire, y compris des DOM, mais aucune analyse précise de la répartition de ces demandes par zone géographique, type de professionnel et *a fortiori* par type de patient n'est disponible, ce que l'on peut regretter. Depuis 2013, environ 67 % des ATU de cohorte ont concerné des maladies rares, soit 2 374 patients qui ont pu être traités grâce à ce dispositif, en moyenne sept mois avant l'octroi de l'AMM.
- pour les recommandations temporaires d'utilisation (RTU), le Haut Conseil constate qu'elles ne sont pas adaptées aux maladies rares vu la difficulté à recueillir des données suffisantes pour présumer d'un rapport bénéfices/risques favorable.
- en matière d'arrêt de commercialisation, le rapport met en avant le renforcement du dispositif de veille des arrêts de commercialisation des médicaments avec un allongement réglementaire de six mois à un an du délai dans lequel l'arrêt de la commercialisation d'un médicament doit être porté à la connaissance de l'Ansm, pour faciliter la mise en place des solutions alternatives avant toute cessation de commercialisation. Le rapport ne précise pas si ce dispositif a eu quelque pertinence et permis de faciliter réellement la mise en place de solutions alternatives.

✧ Lors de la réunion d'information des membres de l'Alliance-Maladies Rares du 13 avril 2016, son nouveau Directeur Général constatait que, dans de nombreuses maladies rares, le recours à des utilisations hors-AMM permet de soulager certains symptômes ou d'apporter de réels progrès thérapeutiques. Plus de 300 médicaments sont couramment utilisés hors-AMM. Ces utilisations - dont certaines sont parfois très anciennes- sont le plus souvent essentielles pour les malades concernés. Toutefois, parce qu'elles ne concernent que peu de malades ou parce que les molécules ne sont plus protégées, aucun industriel n'est incité à investir sur leur développement dans ces indications. Ni la sécurité de ces utilisations, ni la pérennité de l'accès à ces molécules sans alternative pour les malades, ne sont donc garanties.

✧ Lors de la séance thématique de l'Académie nationale de Pharmacie « *Médicaments, Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement : une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles* » (20 mars 2013), la question du transfert d'AMM, pour des indications "orphelines" ou visant les maladies rares qui n'étaient pas couvertes par les AMM initiales, vers des firmes plus petites a été évoquée, en considérant qu'il pouvait s'agir là d'une solution parmi d'autres, lorsque le volume de ventes d'un médicament ne correspond plus qu'à une population-cible trop faible pour permettre un retour sur l'investissement de production dans la firme princeps. Faciliter ce transfert sur le plan réglementaire et revaloriser le prix semblaient les deux outils permettant de faire vivre la solution.

✧ Que constate-t-on à ce jour ?

Aucune disposition n'est en place pour accompagner et faciliter les démarches au regard des processus réglementaires d'AMM. L'expérience récente d'une petite société, soutenue par l'Alliance Maladies rares, est éclairante sur ce point :

- devant le constat de pénurie des médicaments princeps, cette petite entreprise (TPE), après avoir sélectionné une vingtaine de médicaments prioritaires, a retenu un premier groupe de trois produits. Quatre dossiers de demandes d'AMM nationale ont été préparés et déposés devant l'Ansm, pour fabrication en France des médicaments attendus (les dossiers pharmaceutiques et les indications étant identiques aux princeps/type copie-copie). *Pour optimiser les chances de développement et de mise à disposition rapides*, le parti a été pris de proposer, au plan technique, des copies exactes des princeps *sans procéder, dans un premier temps, à des améliorations de formules ou de présentations*.
- Les dossiers de fabrication et contrôles analytiques mis à jour ont été établis puis déposés, concernant :
  - la déméclocycline, indiquée dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), en rupture depuis plus de trois ans, faisant l'objet de mesures d'importation onéreuses de substituts approchants en provenance de Grande-Bretagne et des États-Unis ;
  - le propranolol injectable (usage hospitalier – trousse d'urgence interventionnelle) dont le princeps est en rupture épisodique depuis plus de cinq ans ;
  - l'adénosine triphosphate, médicament de l'urgence (troubles du rythme) dont le princeps est en rupture épisodique depuis trois ans et dont le médicament le plus approchant disponible sur le marché français n'est pas comparable en termes d'efficacité.
- Résultats :
  - Dans le 1er cas, le dossier (copie/copie) soumis à l'Ansm au printemps 2017 n'avait obtenu aucune réponse en avril 2018 (les délais réglementaires d'instruction sont en principe de 210 jours).
  - Dans le 2ème cas, le dossier (copie/copie) soumis à l'Ansm en septembre 2016, après réponse, en mai 2017, à la mesure d'instruction formulée sur des aspects formels, n'avait toujours pas reçu réponse en janvier 2018.

– Dans le 3ème cas, le dossier (copie/copie) a été soumis à l'Ansm en mars 2017. L'Ansm a prononcé une mesure d'instruction lourde en janvier 2018 sur la partie 3.2.s (principe actif) du dossier, alors même que le fournisseur de principe actif est identique à celui du princeps.

Par ailleurs, il est demandé de fournir, conformément à l'exigence de la guideline européenne[59] sur la validation des procédés de fabrication, des données sur trois lots consécutifs de production ! : Toutefois dans le cas d'espèce (médicament concernant de petites populations cibles) chaque lot correspondra à une année de consommation, soit trois années à produire ! Alors que le délai de péremption est inférieur à cette durée et ne permettra pas d'utiliser ces trois lots !

✧ Que peut-on déduire de façon générale de ces exemples ?

– en premier lieu, que les délais d'instruction des dossiers d'AMM par l'Ansm restent longs et sortent des délais réglementaires. Il en est de même pour les délais administratifs de conclusion et de rédaction des ampliations des AMM ;

– en deuxième lieu, qu'il est regrettable qu'aucun accompagnement administratif ne soit en place pour des médicaments concernant les pathologies rares ou les situations cliniques rares ; par exemple, en cas d'application de nouvelles exigences ;

– en troisième lieu, qu'il ne devrait pas être appliqué de nouvelles exigences sur le principe actif du médicament copie, préalablement à l'AMM, lorsque la qualité de ce dernier est totalement identique à celle du médicament princeps ;

– enfin, qu'il serait important que les guidelines européennes (et notamment l'annexe 15 des BPF sur la qualification et la validation) prévoient le cas des petites productions. Ces guidelines devraient être plus précises pour faciliter l'approche des évaluateurs et impliquer les inspecteurs dans une démarche de « validation concomitante » dans tous ces cas de figure, pour éviter que « la notion de trois lots industriels de validation » soit un facteur limitant l'accès au marché des médicaments s'adressant à un petit nombre de patients, même sans être qualifiables de médicaments orphelins.

4.3. Mesures d'urgence et mesures à plus long terme recommandées

Facteurs réglementaires : Mesures d'urgence à recommander
- Au niveau des autorisations de mise sur le marché et des inspections BPF : o respecter les délais d'enregistrement réglementaires (AMM et variations d'AMM) ; o proposer une révision des lignes directrices européennes (et notamment l'annexe 15 des BPF sur la qualification et la validation) pour prévoir le cas des petites productions, et traiter des cas où le nombre de trois lots industriels de validation n'est pas réaliste ; o prévoir un système d'accompagnement et de dialogue avec les industriels, sur un mode de flexibilité réglementaire à l'instar de ce qui a été mis en place par les États-Unis en 2013.

[59] Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions - 21 November 2016 EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1,Corr.1

Facteurs réglementaires : Mesures à moyen et long terme
- Inciter la Commission européenne et l'EMA à s'impliquer dans une démarche d'harmonisation internationale pour obtenir un cadre partagé d'évaluation des contenus des dossiers de variation, des définitions et des processus de décision harmonisés [reconnaissance mutuelle à intégrer aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM)] afin de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois sans réponse des administrations. - Faciliter les démarches des industriels visant à la convergence des conditionnements primaires et des notices des médicaments anciens au travers de l'Europe, pour faciliter la différenciation retardée[60]. - Pour les médicaments hospitaliers, étudier la possibilité de flashcode/data matrix pour un accès à une notice « universelle ».

* *

*

[60] La différenciation retardée consiste à standardiser au maximum les opérations de fabrication y compris des conditionnements primaire et secondaire et à intégrer aussi tardivement que possible les éléments spécifiques à un produit (par exemple les mentions légales d'étiquetage spécifiques à un pays) de manière à s'adapter au mieux au besoin du marché et aussi à réduire les coûts de stock

CHAPITRE V - LES FACTEURS TECHNIQUES ET LES ASPECTS QUALITÉ

La réglementation concernant la fabrication des médicaments est très détaillée et ses contraintes limitent la flexibilité permettant d'adapter facilement soit la taille des lots à l'évolution du marché (croissance ou décroissance), soit l'ouverture de nouveaux locaux et de nouvelles lignes de production ou nouveaux matériels de production nécessaires à l'augmentation d'une capacité de production. Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment (Cf. Chapitre IV), les variations d'AMM sont encadrées dans un système très contraignant qui ne permet pas l'adaptation rapide en cas de contraintes nouvelles.

Les sites de fabrication des médicaments sont autorisés par type d'activité (fabrication de formes sèches, de formes liquides stériles, de formes topiques).

De même et ce, depuis 2012[61], les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont soumises à un régime d'autorisation des établissements qui se prêtent à ces activités.

De plus, dans les deux cas, tous ces sites de fabrication sont aussi soumis à des contraintes environnementales très exigeantes.

Nous allons, dans ce chapitre, combiné aux chapitres suivants, face au développement du phénomène de ruptures, aborder les aspects qualité de production, pour en déduire ce qu'il serait, selon nous, utile de prévoir pour améliorer la situation au regard du risque de rupture.

5.1. LES DÉFAUTS QUALITÉ

5.1.1. Le traitement et l'évaluation par la direction de la surveillance du marché de l'Ansm

En France, l'Ansm réalise le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis et qui peuvent notamment survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

Le nombre de signalements de défauts qualité est en augmentation chaque année, passant de 624 signalements en 2004 à 1 790 signalements en 2016[62]. En fonction de différents critères et prenant toujours en considération le risque patient associé, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé. Ainsi, 685 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie en 2016, conduisant à 76 rappels de lots. Les principaux motifs de ces rappels ont été des défauts de stabilité, des contaminations croisées et des non-conformités aux spécifications des produits.

L'Ansm précise, dans son rapport d'activités 2016, que d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées lorsque, par exemple, un rappel de lots entraînerait une rupture d'approvisionnement d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, avec prise en considération de l'évaluation bénéfice/risque.

---

[61] Dans le cadre de la transposition en droit interne de la directive 2011/62/UE qui vise à la lutte contre la falsification de médicaments, l'article L. 5138-1 du code de la santé publique modifié par l'ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 prévoit

- un régime d'autorisation pour les établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives
- un régime déclaratif pour les établissements exerçant ces mêmes activités pour les excipients

Le décret d'application de cette ordonnance a fixé les modalités des demandes d'autorisation et de déclaration de ces activités (décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012).

[62] Rapport d'activités 2016 Ansm, pp.34-35

C'est également la direction de la surveillance du marché de l'Ansm qui gère les ruptures et les risques de rupture de stock des MITM.

En cas de rupture, cette direction coordonne les mesures « curatives » à mettre en place par les firmes pharmaceutiques permettant :

- la mise en œuvre de mesures d'optimisation de la répartition des stocks (suivi des stocks, contingentement quantitatif et/ou qualitatif) ;
- le report sur des spécialités concurrentes avec les recommandations correspondantes le cas échéant, et sollicitation des laboratoires concernés pour augmenter la production de médicaments qui offrent une alternative ;
- l'importation de médicaments disponibles à l'étranger mais ne disposant pas d'AMM en France, après vérification de leur conformité aux exigences nationales ;
- la communication auprès des professionnels de santé et/ou des patients.

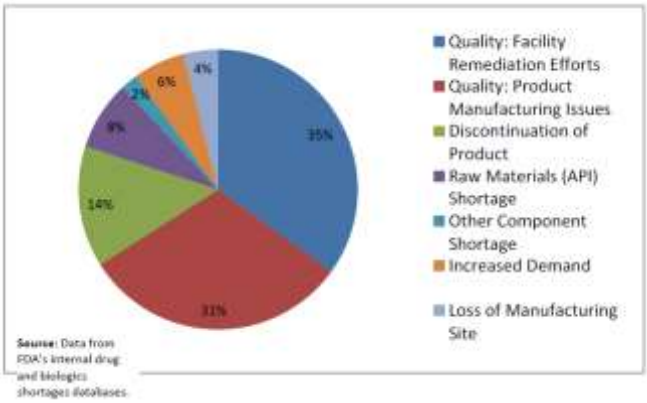
Le bilan des déclarations montre que le nombre de ruptures était assez constant entre 2012 et 2016, les chiffres 2017 (530) doivent encore être confirmés.

L'Ansm redoute aussi l'effet domino : quand une firme ne peut pas fournir, le concurrent se trouve vite en rupture également, puis le suivant, etc. Dans cette situation, tous les efforts sont faits, pour prévenir les autres pénuries.

5.1.2. Les défauts qualité et l'enquête ISPE de février 2013 (International Society for Pharmaceutical Engineering=ISPE)

5.1.2.1. La typologie des défauts qualité entraînant des ruptures

Dans son plan[63] stratégique pour prévenir et atténuer les pénuries de médicaments, la FDA précisait les différents types d'origine de ruptures :



Principales causes-racines des pénuries en 2012 (données FDA)[64]

Dans l'analyse qu'elle fait de la situation à l'époque (octobre 2013), la FDA montre que, dans la plupart des cas, une pénurie est précédée d'une interruption de fabrication. Une fois qu'un fabricant connaît un arrêt ou une interruption de la fabrication, une pénurie se produira s'il n'y a pas d'autre fabricant pour combler l'écart ou si d'autres fabricants ne peuvent pas augmenter leur production assez rapidement pour compenser la perte.

[63] Strategic plan for preventing and mitigating drug shortages food and drug administration october 2013

[64] id. p. 12

Une perturbation de la production peut être déclenchée par plusieurs facteurs, notamment une catastrophe naturelle (cas des pénuries de matières actives ou de médicaments engendrées en 2011 par le tsunami au Japon) ou un autre événement imprévu échappant au contrôle du fabricant (arrêt de production d'une usine de synthèse située en Chine, etc.), ou une décision commerciale de cesser définitivement la production d'un médicament (capacité de production limitée par l'entreprise + défaut de rentabilité).

Plus souvent, cependant, les défaillances dans la qualité des produits ou des installations sont le principal facteur qui entraîne des perturbations dans la fabrication. En 2012, par exemple, sur la base des informations collectées auprès des fabricants par la FDA, cette agence a déterminé que la majorité des interruptions de production (66 %) résultaient :

(1) des efforts déployés pour remédier aux défaillances qualitatives spécifiques au produit (31 %) ou

(2) des efforts visant à assainir ou à améliorer une installation de fabrication problématique (35 %).

Dans ce cas, les efforts de remédiation peuvent entraîner un risque à court terme de pénurie pour des produits spécifiques pendant la mise à niveau des installations, mais ce risque est contrebalancé par l'espoir que les améliorations conduiront à une capacité de production stable, de haute qualité et à long terme.

5.1.2.2. Les enseignements de l'enquête ISPE (février-mars 2016)

Début 2013, une initiative originale de l'association *International Society for Pharmaceutical Engineering* (ISPE), regroupant à la fois des ingénieurs et des qualiticiens de l'industrie pharmaceutique, a permis d'y voir plus clair sur une des causes des pénuries de médicaments.

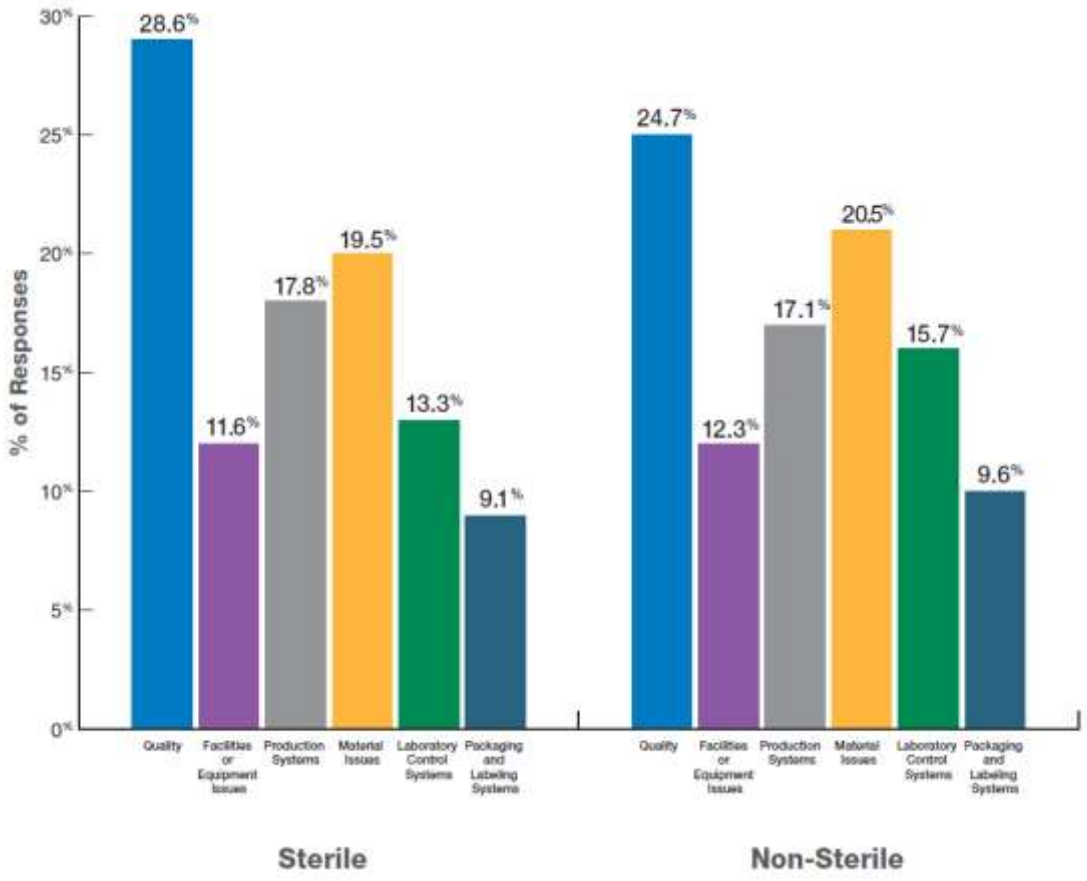
En 2012, l'ISPE a formé un groupe de travail sur la pénurie de médicaments afin d'aider les parties prenantes (à la fois l'industrie et les régulateurs) à mieux comprendre les causes profondes des pénuries mondiales et à définir des stratégies d'atténuation qui peuvent aider à les prévenir.

Une immense enquête a ensuite été lancée en 2013 à laquelle a participé un large échantillon de sites de fabrication. Fait remarquable, le groupe de travail a bénéficié du support actif de l'EMA en Europe, de la FDA aux États-Unis et de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la Santé au Canada ainsi que des associations professionnelles telles que la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA).

L'enquête, menée en février et mars 2013, s'est concentrée sur la compréhension et l'identification des problèmes techniques et de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) potentiellement responsables des pénuries de médicaments.

Les questions de l'enquête étaient structurées autour des principaux éléments des systèmes de qualité pharmaceutique décrits dans les programmes d'inspection et les lignes directrices de la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH).

Les données relatives aux causes sous-jacentes des pénuries pour les médicaments stériles et non stériles apparaissent similaires. L'ordre de priorité par impact des systèmes sur les pénuries est identique avec, en premier lieu, les insuffisances portant sur le système qualité lui-même, avant les insuffisances touchant l'aspect proprement production.



Principales sources (par sous-systèmes) des ruptures, selon l'enquête ISPE – 2013[65]

✧ De façon inattendue aussi, aucune cause technique fondamentale à l'origine des pénuries de médicaments n'a été identifiée.

✧ Cependant, des thèmes communs de difficultés ont émergé. L'enquête montrait clairement que l'industrie et les régulateurs ont la possibilité d'améliorer la situation en favorisant des démarches associées. Plus précisément, l'ISPE insistait sur la nécessité d'améliorer les modes de communication entre l'industrie et les autorités, pour permettre une approbation plus rapide des nouvelles lignes de production et faciliter le dialogue en cas d'identification de problème pouvant conduire à des difficultés à l'origine de futures et probables pénuries. L'ISPE pointait aussi la nécessité de conduire des réflexions en amont pour identifier les étapes proactives de l'amélioration continue de la qualité. Elle recommandait de faire porter les efforts sur l'enjeu d'une vraie harmonisation des différentes exigences régionales (au sens de grandes régions du monde) pour les dépôts de variations[66] d'AMM portant sur les aspects relatifs à la qualité pharmaceutique (CMC[67]).

✧ Le groupe de travail ISPE était d'accord avec les conclusions mises en lumière par l'enquête selon lesquelles la mise en œuvre d'un système de qualité efficace, conforme aux nouvelles lignes directrices du système qualité ICH Q10[68], et la gestion du risque qualité (ICH Q9) sont probablement les éléments

---

[65] Report on the ISPE Drug Shortages Survey- juin 2013 - figure 5 . p 7- www.ispe.org

[66] Nous avons abordé les premiers efforts en la matière, dans la partie Facteurs réglementaires

[67] CMC est l'abréviation de Chemicals- Manufacturing- Control. Il s'agit de la partie du dossier d'enregistrement des médicaments qui aborde tous les aspects pharmaceutiques - synthèse de la substance active – production du médicament et méthodes de contrôle. Il est plus souvent cité Qualité pharmaceutique/CMC.

[68] L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO). Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». ICH Q10 décrit un modèle de système qualité

les plus importants pouvant prévenir ou atténuer les pénuries de médicaments. Cependant, bien que, notamment, la ligne directrice ICH Q10 définisse les composantes d'un système de qualité complet, elle ne donne pas tous les outils pour sa mise en œuvre. L'ISPE concluait qu'il existait clairement une marge de manœuvre dont devaient s'emparer les régulateurs et les industriels pour aider à la mise en place et à l'exploitation d'un système de qualité efficace. Ce faisant, l'ISPE pointait *ainsi les limites des BPF en tant que somme de bonnes pratiques qui n'avaient pas permis aux firmes pharmaceutiques le développement pour toutes d'une culture de la qualité remontant jusqu'aux* ***instances dirigeantes décisionnaires***. Outre que les BPF n'ont pas facilité l'acquisition d'une culture « processus » davantage attachée à la norme ISO 9001, elles n'ont pas permis, sur le modèle de l'évolution de cette norme (versions 1987, 1994, 2008 et maintenant 2015), ***d'impliquer la direction*** pour devenir, avec la version 2015, un véritable outil de pilotage pour la direction. Dans ce but, la norme ISO recommande la mise en place d'outils de pilotage tels que l'analyse de risque, l'analyse de l'environnement concurrentiel et l'élaboration d'une stratégie d'entreprise déclinée en objectifs opérationnels. Certes, la refonte du chapitre premier des BPF (2015) additionnées des nouveaux concepts proposés avec la série des guidelines ICH (ICH Q9 et ICH Q10) tendent progressivement vers le même but, mais *il s'agit d'un changement de paradigme assez brusque, qui nécessite un accompagnement pour certains*.

* Nous retiendrons aussi, issues du résultat de cette enquête et des travaux ultérieurs de l'ISPE[69] sur le plan de la prévention des pénuries, ses recommandations d'une communication rapprochée entre industriels et inspecteurs. Une grande partie du plan ISPE met l'accent sur une meilleure mise en œuvre du système de qualité d'un site (ou d'une entreprise) – et bien que ce ne soient que les aspects BPF des systèmes de qualité qui soient inspectables, l'ISPE recommande une approche davantage collaborative, principalement axée sur des analyses de risque (*versus* une pure analyse de conformité), ***pour aider l'industrie à réaliser des efforts plus généraux d'amélioration de la qualité***.

5.2. DISCUSSION

5.2.1. L'importance d'une démarche pragmatique en analyse de risque

Les conclusions de l'enquête de 2013 ont été présentées par l'ISPE à la fois à la FDA et à l'EMA.

✧ Le plan stratégique américain [70]d'octobre 2013 (Cf. Chapitre 7.3.2 - FDA) sur la prévention et l'atténuation de pénuries de médicaments, mis en place comme suite à la loi fédérale « Sécurité et Innovation de la Food and Drug Administration » (FDASIA)[71] du 9 juillet 2012, tient compte des conclusions de l'ISPE, tant dans sa dimension communication avec les industriels que dans sa dimension supportive des actions de remédiation à court terme (notion de *flexibilité réglementaire*) ou sur le long terme.

---

pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade développement d'un produit. Au moment de la mise en œuvre européenne de l'ICH Q10, il a été reconnu nécessaire une mise à jour des chapitres 1, 2 et 7 du guide des BPF, afin de les harmoniser d'un point de vue terminologique et conceptuel. Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif. La majeure partie du contenu de l'ICH Q10 applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF réglementairement opposables. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles.

[69] Le Drug Shortages Prévention Plan ISPE (DSPP) est résumé dans le rapport *Prevention of Drug shortages based on quality and manufacturing sites – An collaborative contribution to the European Medicines Agency (EMA) and their Inspectors Working Group (EMA-IWG) by AESGP, EFPIA, EGA, ISPE, PDA, PPTA* – Final report – 23 December 2014

[70] Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages - Food and Drug Administration - 29 October 2013

[71] Public Law 112-144

✧ L'EMA, dans le cadre de ses responsabilités de rapprochement des pratiques des 28 États membres (Cf. Chapitre 7.1.2) a redoublé d'efforts pour promouvoir une approche coordonnée et harmonisée entre les États membres (plan 2012-2015) ; elle vient de lancer une consultation en ligne en avril 2018 sur le sujet des non-conformités aux BPF pour recueillir des informations pertinentes des parties prenantes afin d'aider le groupe de travail des inspecteurs GMP/GDP à rechercher une harmonisation des approches basées sur l'évaluation du risque pour les médicaments considérés comme essentiels, en cas de non-respect des BPF. Une approche basée sur « l'évaluation du risque » *versus* une évaluation trop axée sur la « conformité à la lettre du texte» est en cours de développement, sans toutefois faire de compromis sur la sécurité du patient.

Ainsi, la Guideline EMA/572454/2014, révisée en 2017 intitulée *Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers,* qui décrit les modalités de travail des inspections menées *(notamment en pages 31 et suivantes),* ouvre sur de nouvelles approches.

On y lit que les inspections devront s'efforcer « *de créer une atmosphère positive pendant l'inspection »* (point 2.4), que « *la tâche d'un inspecteur ne se limite pas à la divulgation des fautes, des lacunes et des divergences ». « Une inspection devrait normalement inclure des éléments éducatifs et motivants »* (point 2.6). On se rapproche de « la collaboration » active et de soutien à la résolution de problèmes telle que semble l'appréhender la FDA.

✧ En pratique, cependant, au cours des auditions, la plupart des industriels français, soumis aux inspections de l'Ansm (pour les sites de fabrication situés en France) ont décrit des situations tendues au cours des inspections de routine, avec notamment un déficit de dialogue et d'explications, et surtout une « doctrine BPF » appliquée de façon rigide et non adaptée à une analyse de risques contextuelle.

✧ D'autres approches par des autorités étrangères ont été citées. À titre d'exemple, un document de l'agence britannique MHRA, sur la conduite des inspections, précise ainsi qu'à la fin de chaque journée, le chef des enquêteurs ou son délégué peut organiser une session *de débriefing* (« *wraps-up sessions* ») en présence de tous les membres du personnel ayant participé à l'inspection des activités de la journée. Au cours de ces « wrap-up sessions », l'inspecteur énonce les observations relevées à l'issue de chaque journée, ces échanges pouvant lever des ambiguïtés ou des mauvaises interprétations voire des écarts injustifiés. Le document britannique mentionne que c'est « *l'occasion d'évaluer les progrès, de discuter des questions non résolues, de fournir ou recenser les informations en suspens et de planifier l'agenda du lendemain ».*

Aussi, il semblerait que la notion d'écart aux BPF ne soit pas totalement universelle non plus. Ceci pose d'ailleurs le vrai problème du « niveau d'interprétation » des textes des BPF qui sont loin d'être des « check-lists » quantitatives mais plutôt l'énoncé de grands principes et grands objectifs à atteindre, par des moyens appropriés en fonction du contexte et de l'analyse de risque qui est maintenant un préalable (introduit notamment dans le texte ICH Q9) à tout système de management de la qualité.

Dans l'échantillon d'inspections au sein de groupes pharmaceutiques qui nous a été présenté, à situation équivalente en termes de site industriel, le nombre d'« écarts » formulés par les inspections de l'US FDA, d'autres États membres de l'UE, de l'ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária / autorité brésilienne), atteignait au plus le chiffre de dix tandis qu'en France, elle atteignait jusqu'à trente « écarts » voire plus.

Or, il faut avoir à l'esprit la difficulté que représente l'absence de coordination et de rapprochement des doctrines, en dépit des efforts du PIC/S[72].

[72] La PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) a été fondée en octobre 1970 par l'association européenne de libre-échange (AELE). Cette Convention sur l'inspection pharmaceutique et le Programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC / S) sont deux instruments internationaux entre les pays et les autorités d'inspection pharmaceutique. Le PIC / S est conçu comme un instrument visant à améliorer la coopération dans le domaine des bonnes pratiques de fabrication entre les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique.

Pour exemple, le groupe international SANOFI totalise, pour l'ensemble de ses sites industriels, 240 inspections par an (dont 70 en France). Or, dans un certain nombre de cas, ces inspections aboutissent à des conclusions différentes voire contradictoires. La différence de niveau de séniorité des inspecteurs et le manque de pragmatisme sont évoqués par les opérateurs comme des facteurs de difficulté.

On comprend qu'il y ait du travail, pour l'EMA, en matière de rapprochement des doctrines en consultant la guideline[73] WC5000047752 « GMP Inspection Report – Community Format », pourtant révisée en 2017, qui est intégrée à la Guideline EMA/572454/2014 Rev 17 intitulée « *Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers ».* En effet, l'échelle de gradation des déficiences proposée est d'interprétation très large. La définition des déficiences critiques appelle certes peu de débat ni interprétation : « *déficience qui peut conduire à un risque important et tout spécialement celui conduisant au risque de produire un produit nocif* ». En revanche, la définition des niveaux de déficience majeure ou de déficience « autre » permet une large interprétation, car l'impact en termes de risque pour la santé publique n'est pas mis en perspective dans une approche de type « bénéfice/risque » comme l'est l'approche en matière d'inspections dans le domaine de la pharmacovigilance.

Certains États membres ont cependant aménagé leur grille en proposant une catégorie **Observations,** voire une rubrique **Recommandations**, en s'inspirant de la grille des rapports d'inspection des systèmes de pharmacovigilance. C'est le cas de la Belgique, par exemple, avec trois niveaux :

a. Findings (critical/major/minor/others)
b. Recommendations
c. Observations

Il apparaîtrait nécessaire que soit discutée, au niveau européen, une approche harmonisée des bonnes pratiques de fabrication, qui prenne davantage en compte le rapport bénéfice/risque. Les moyens cités dans les BPF, qui sont introduits par les termes « *si possible », « par exemple », « notamment »,* pourraient, par exemple, ouvrir la porte à certaines alternatives développées, ne serait-ce qu'à court terme, pour faciliter les transitions vers de nouvelles technologies plus longues à mettre en place pour les industriels.

5.3. CONCLUSION

La mondialisation, en poussant à délocaliser les productions vers des pays à moindres coûts sociaux et environnementaux, en imposant des restructurations permanentes au niveau industriel, en multipliant les occurrences de transferts industriels, en poussant à la spécialisation des sites industriels tout en rendant difficile l'anticipation des besoins par marché, en fragmentant la « Supply Chain » avec intervention d'une multiplicité de sous-traitants, en poussant à l'augmentation des cadences industrielles, a mis à jour la fragilité des systèmes qualité mis en place jusqu'alors.

De ce point de vue, c'est une vraie mutation qui s'opère et qui doit se poursuivre, car visiblement la première zone de fragilité des industriels (enquête ISPE) est liée à leur système de gestion de la qualité. Les outils proposés par l'ISPE pour cette transformation doivent être promus pour les aider à se transformer chaque fois que de besoin.

Face à ce contexte, deux attitudes sont observées : soit une attitude pragmatique des autorités, comme celle défendue par la FDA dans son plan stratégique, résumée par « la flexibilité réglementaire », accompagnant sa démarche casuistique en termes de risque, qui produit visiblement de bons résultats

[73] Guideline WC5000047752 « GMP Inspection Report – Community Format » qui est intégré au Guideline EMA/572454/2014 Rev 17 intitulé *Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers.*

(Cf. Chapitre 7.3), soit une attitude coercitive d'emblée, avec blocage de principe et *a priori*, qui impose une marche forcée pour la résolution des problèmes conduisant dans les situations précédemment évoquées à l'arrêt de fabrication des médicaments essentiels.

Notre recommandation, bien évidemment, va dans le sens du développement d'une culture de la coopération et d'une conduite de changement en analyse de risque, *sans concession sur les aspects sécurité et qualité de l'offre*, mais *en ayant une attitude pragmatique* sur le cadencement des mises en place des mesures correctives qui s'imposeraient. Pour autant, cela suppose aussi des moyens supplémentaires pour les autorités elles-mêmes. Des ressources supplémentaires ont été votées par le Congrès pour permettre à la FDA de s'investir dans ces actions d'atténuation et de prévention des ruptures.

À titre anecdotique, il est intéressant de lire dans un document destiné au public, édité par la FDA, l'exemple qu'elle propose pour faire comprendre la notion de **flexibilité réglementaire temporaire,** car cela montre la volonté de parler vrai à ses concitoyens.

Exemple de flexibilité réglementaire temporaire : Lorsque des particules (y compris des particules de verre et de métal) ont été trouvées dans un médicament injectable « médicalement nécessaire » et vulnérable à la pénurie, la FDA a exercé son pouvoir discrétionnaire pour autoriser la distribution du produit avec une lettre d'avertissement aux professionnels de la santé les enjoignant à utiliser un filtre lors de l'administration du médicament. L'exercice du pouvoir discrétionnaire fut temporaire et fut conditionné par la capacité du fabricant à démontrer à la FDA que le filtre n'affectait pas le médicament et pouvait éliminer les particules avec succès. La FDA a également travaillé avec le fabricant pendant que le fabricant identifiait et s'attaquait à la cause-racine du problème, de sorte que le fabricant a pu recommencer à produire rapidement le médicament (sans nécessité d'utilisation d'un filtre). Au cours des deux dernières années, la FDA a exercé une flexibilité réglementaire temporaire impliquant l'utilisation de filtres pour huit médicaments importants, y compris des composants vitaux de nutrition parentérale pour les nouveau-nés, les enfants et autres patients incapables de manger ou de boire.

En contre-exemple, la FDA précise, qu'en revanche, il n'y a aucun compromis lorsque le défaut présente un risque pour les patients, risque qui ne peut pas être atténué par une solution de rechange telle que celle décrite ci-dessus (ex : contamination microbienne ou fongique). Dans de tels cas, d'autres solutions sont recherchées (autre fabricant, etc.) tant que le fabricant n'a pu corriger les conditions à l'origine des contaminations.

Nos recommandations pour développer une culture de la coopération et de la conduite de changement en analyse de risque

- Au niveau des autorisations de mise sur le marché et des inspections BPF :
    - respecter les délais d'enregistrement réglementaires (AMM et variations d'AMM) ;
    - proposer une révision des lignes directrices européennes (et notamment l'annexe 15 des BPF sur la qualification et la validation) pour prévoir le cas des petites productions, et traiter des cas où le nombre de trois lots industriels de validation n'est pas réaliste ;
    - prévoir un système d'accompagnement et de dialogue avec les industriels, sur un mode de flexibilité réglementaire à l'instar de ce qui a été mis en place par les États-Unis en 2013.

- Au niveau européen
    - inciter la Commission européenne et l'EMA à s'impliquer dans une démarche d'harmonisation internationale pour obtenir un cadre partagé d'évaluation des contenus des dossiers de variation, des définitions et des processus de décision harmonisés (reconnaissance mutuelle à intégrer aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM)) afin de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois sans réponse des administrations.

* *

*

CHAPITRE VI - LES VACCINS

6.1. INTRODUCTION SUR LA VACCINATION

La vaccination évite 2 à 3 millions de décès chaque année dans le monde et réduit le recours aux traitements anti-infectieux (diminution de l'impact du coût des traitements antimicrobiens pour les organismes d'assurance maladie). On rappellera, qu'au plan thérapeutique, on reste démuni devant une grande partie des agents pathogènes concernés, notamment des agents viraux.

En dépit de ces antécédents brillants, plusieurs pays de l'UE et des pays voisins font actuellement face à des flambées sans précédent de maladies évitables par la vaccination en raison de taux de couverture vaccinale insuffisants. En France, entre novembre 2017 et mars 2018, on a dénombré plus de 1 200 cas de rougeole (dont un décès), en Allemagne, plus de 130 cas de rougeole (dont un décès) – en Italie, plus de 5 200 cas de rougeole (dont six décès)[74]. Il existe également un risque de réintroduction du poliovirus dans l'UE. Les taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière demeurent significativement en dessous de l'objectif de couverture de 75 % fixé par le Conseil de 2009 pour les groupes d'âge plus avancé.[75] Pour exemple, de 1996 à 2012, environ 10 000 cas de coqueluche sont survenus chez des bébés de moins de six mois en France. La coqueluche reste une des premières causes de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins de trois mois.

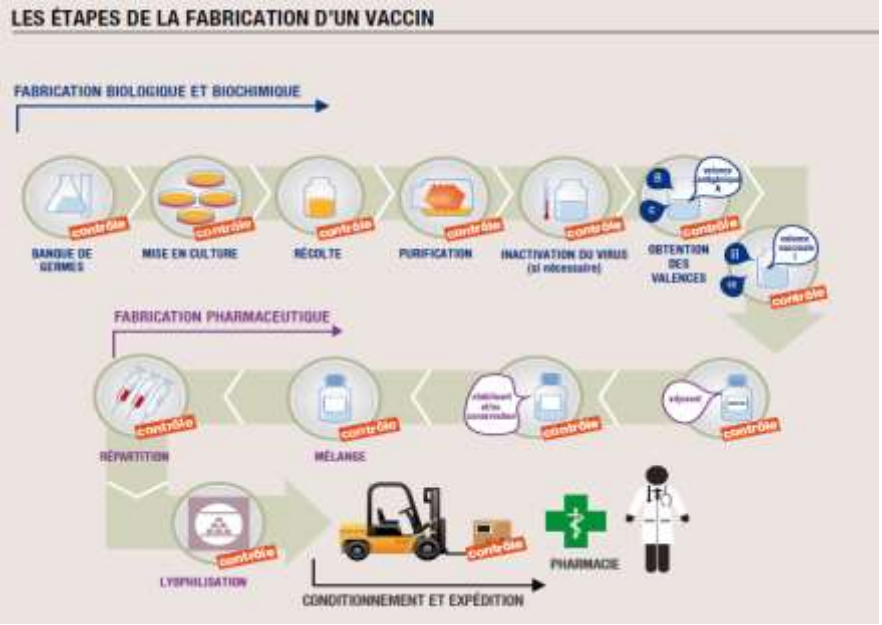
6.2. LA FRAGILITÉ PARTICULIÈRE DE LA « SUPPLY CHAIN » POUR LES VACCINS

Les vaccins sont des produits biologiques dont la fabrication des principes actifs repose sur des organismes vivants. Leur production, tant au stade des principes actifs (antigènes vaccinaux) que du médicament (vaccin monovalent ou vaccin combiné multivalent), est très délicate, conduisant à un temps de production long, en raison de la multiplication des contrôles qualité tout au long des nombreuses étapes de fabrication au cours du processus de production.

---

[74] Commission européenne : https://ec.europa.eu/health/vaccination/overview_fr Centre européen de prévention et de contrôle des maladies: ecdc.europa.eu - Santé Publique France: vaccination-info-service.fr

[75] Proposition de recommandation du Conseil sur la coopération renforcée contre les maladies évitables par la vaccination- COM (2018) 244/2 – 26 avril 2018



Les vaccins, un cycle de production long, complexe, et des contrôles qualité omniprésents répondant à des exigences règlementaires toujours croissantes

Source Leem

6.3. SPÉCIFICITÉS DES VACCINS

✧ Encore plus que les autres médicaments, **les vaccins ont une production mondialisée**. Les lots produits sur des périodes souvent longues sont destinés à de très nombreux pays. Dès lors que le procédé de fabrication change**, même pour des détails sans impact en termes de santé publique telle que l'adresse postale** d'un fournisseur, il faut obtenir l'approbation de l'ensemble des pays concernés par un lot. Cette approbation peut prendre entre six mois et deux ans selon les pays, bloquant ainsi les lots fabriqués qui ont souvent une péremption de deux ans.

✧ S'ajoutent à ces éléments structurels tenant à la nature même du vaccin, **des éléments conjoncturels** : **la forte croissance de la demande mondiale** de ces dernières années et **l'absence d'harmonisation entre les calendriers vaccinaux à l'échelle internationale**. Tous ces paramètres se conjuguent aujourd'hui et expliquent les ruptures d'approvisionnement de certains vaccins, combinés ou non. Il faut aussi citer le cas des campagnes de vaccination pour des marchés « mondiaux » d'autant plus difficile à résoudre que le produit est long à fabriquer : le jour où un appel d'offres important est lancé par un État, cela a pour conséquence d'assécher le marché pour les autres (on peut parler de « Bagarre » mondiale !). Ainsi, les pays qui sont les plus demandeurs ou qui ont l'assise économique la plus forte vont l'emporter. Il devient difficile de stabiliser le marché, or, il est impossible pour les firmes sollicitées de multiplier les sites de fabrication compte tenu de la complexité de la fabrication (un seul site dédié par vaccin).

Au niveau de la « Supply Chain », les besoins sont difficiles à anticiper. Si certains évènements sont prévisibles comme la démographie, le calendrier vaccinal en vigueur, les tendances basées sur les commandes historiques, en revanche, certains évènements sont peu ou pas prévisibles : la variabilité intrinsèque au système biologique impactant la production, l'évolution du calendrier vaccinal sans anticipation, les épidémies plus ou moins locales ou régionales, le délai d'approbation des changements règlementaires (Cf. Chapitre Facteurs réglementaires).

✧ Tous ces éléments jumelés conduisent à **des tensions d'approvisionnement ou des pénuries**.

Ainsi en 2015 ont été concernés notamment des vaccins combinés contenant la valence coqueluche, du vaccin BCG et des vaccins contre l'hépatite A pour les adultes. Les années 2016 et 2017 ont été marquées par les tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite B, avec la mise en œuvre d'un circuit hospitalier d'approvisionnement « spécifique ».

✧ **La prévention et l'anticipation de ces tensions d'approvisionnement** ont nécessité de renforcer les échanges réguliers entre les autorités de santé et les laboratoires producteurs de vaccins.

- Au niveau national

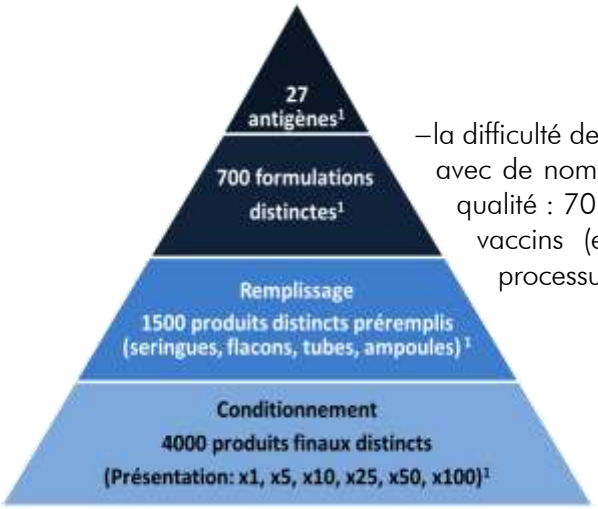
* Une réunion qui s'est déroulée le 28 janvier 2015 entre la Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes et les représentants du Comité vaccins du Leem, des points continus sont réalisés par l'Ansm sur les stocks disponibles chez les fabricants.

- Au niveau européen

* La Commission européenne a récemment proposé (en avril 2018) une recommandation du Conseil. Cette initiative vise à lutter contre l'hésitation d'une partie de la population envers les vaccins, **à améliorer la coordination des achats de vaccins**, à soutenir la recherche et l'innovation et à renforcer la coopération des États membres en matière de maladies évitables par la vaccination. Elle est coordonnée par l'INSERM (France) et 24 pays (dont 20 États membres de l'UE) sont partenaires.

* De leur côté, les 50 associations nationales de professionnels de santé, membres de l'European Paediatrics Association (EPA-UNEPSA) ont ouvert un groupe de travail et se réuniront en 2019 en Irlande. Le rapprochement des calendriers vaccinaux fera notamment l'objet de leurs travaux, tout en constatant d'emblée que la tâche ne sera pas facile. Le groupe de travail analysera d'abord pourquoi les calendriers existants sont apparus et cherchera à comprendre les difficultés à résoudre pour les changer pour une meilleure harmonisation[76]. Espérons que ce travail se traduira par une convergence progressive des calendriers vaccinaux au sein de l'Union européenne.

✧ **Les difficultés d'approvisionnement en vaccins**, comme pour les autres domaines pharmaceutiques, ne sont pas spécifiques à la France. **Elles sont liées à plusieurs facteurs**, parmi lesquels :



– la difficulté de production de vaccins, car il s'agit de médicaments complexes avec de nombreuses étapes de fabrication et donc autant de contrôles de qualité : 70 % du temps de production est consacré au contrôle. Selon les vaccins (et surtout pour les vaccins multivalents ou combinés), le processus complet peut prendre de six mois à trois ans[77] ;

[76] http://www.epa-unepsa.org/?q=page/%E2%80%9Ctowards-harmonisation-immunisation-schedules-and-development-vaccination-travel-document-europ

[77] Voir schéma joint « Représentation de la complexité de la gestion des vaccins » source Leem (groupe Vaccins)

- **le nombre limité de laboratoires pharmaceutiques** mondiaux en capacité de produire les antigènes vaccinaux et les vaccins en différentes présentations pharmaceutiques selon les pays destinataires. La France est parmi les rares nations à disposer d'une industrie du vaccin. Elle abrite quatre centres de production et trois centres de R&D ainsi que le premier institut d'innovation technologique en microbiologie, Bioaster, consacré à l'infectiologie et basé à Lyon ;
- **le nombre important de « variations » annuelles à gérer**, compte tenu de la complexité des processus industriels à toutes les étapes du cycle de production. Or, le processus d'obtention des accords pour les changements [variations d'AMM] (Cf. Chapitre Facteurs réglementaires) est particulièrement long et impacte, par construction, de très nombreux pays destinataires pour parfois un seul site de fabrication mondial - leur traitement par les autorités de santé n'est pas coordonné ni harmonisé. Chaque pays a sa façon de classer et de traiter les variations d'AMM, avec pour certains une simple notification (rare) jusqu'à l'attente d'un accord qui peut prendre plusieurs années ;
- **le délai nécessaire aux recontrôles libératoires**, réalisés par les différents laboratoires nationaux des États d'importation : on parle en Europe du « European batch release » qui est réalisé par un État membre, désigné comme autorité de contrôle et qui sera valide pour les 28 États membres ; ce recontrôle, qui était initialement réalisé par quelques pays développés, est désormais réalisé par de nouveaux pays (le plus souvent sans reconnaissance mutuelle avec l'Europe) qui souhaitent mettre en place leur propre organisation sanitaire. Il peut y avoir jusqu'à six contrôles libératoires par lot. Le nombre de pays ayant institué ce double contrôle est passé de 20 en 2006 à 60 en 2014 ! Or, il s'avère que ce recontrôle officiel, sans doute justifié à l'origine, semble avoir perdu de son intérêt technique aujourd'hui et peut même être contre-productif en ralentissant la disponibilité des lots de vaccins pour la « Supply Chain »[78] internationale. En effet, ces recontrôles par les autorités entraînent une perte de temps aboutissant parfois à jeter les lots concernés car, entre-temps, ils sont arrivés à péremption ou sont trop proches de la date limite d'utilisation, cette situation ne permettant plus une commercialisation.
- **la difficulté à faire des prévisions de vente**. En effet, chaque pays dispose d'un calendrier vaccinal différent des autres (22 calendriers vaccinaux différents en Europe) et qui peut changer très régulièrement, sans prévision et de façon aléatoire (exemple en France début 2018). Dans ces conditions, les industriels ne peuvent pas s'adapter aux besoins compte tenu de la longue durée nécessaire à la production d'un vaccin, et *a fortiori* des vaccins combinés comme l'imposent de nombreux calendriers vaccinaux. Cela a des conséquences délétères car cela suppose pour les cinq firmes produisant des vaccins une gestion de presque 4 000 conditionnements différents et donc 4 000 stocks de petite taille ! un casse-tête qui est une des causes de tensions d'approvisionnement dans bien des cas ;
- certaines pénuries sont amplifiées aussi par **le différentiel de prix entre États membres** qui génère un export parallèle par les grossistes, ce qui peut aggraver la situation de pénurie dans le pays où le prix est le moins élevé.

[78] *Supply Chain* sont les termes anglo-saxons utilisés pour désigner la chaîne logistique d'approvisionnement. La *Supply Chain Management* définit l'ensemble des ressources, moyens, méthodes, outils et techniques destiné à piloter le plus efficacement possible la chaîne globale d'approvisionnement depuis le premier fournisseur jusqu'au client final. Il s'agit, poste par poste et étape par étape, d'estimer au plus juste les besoins, les disponibilités et les capacités, afin de mieux synchroniser les éléments de la chaîne globale d'approvisionnement et de fabrication.

6.4. DISCUSSION ET PROPOSITIONS

✧ **À propos de recontrôles libératoires des Autorités nationales**, il serait donc particulièrement utile de se reposer la question de la valeur ajoutée technique de ce double contrôle ; utile de s'interroger *a minima* sur la nécessité d'une modernisation des techniques de contrôle (suppression des tests animaux pour tenir compte de la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques) ; utile de se demander s'il n'y aurait pas intérêt, pour la surveillance par les autorités, d'évoluer vers des programmes de suivi (rapport annuel de fabrication) pour évaluer la qualité continue du vaccin et mettre en évidence d'éventuelles dérives en fabrication.

L'Union européenne peut avoir un rôle moteur dans cette adaptation réglementaire, avec l'objectif d'une surveillance efficace sans perte de temps. L'OMS, par exemple au travers de son programme de « préqualification », doit avoir un rôle de premier plan dans cette réflexion car l'objectif ne peut être atteint que si l'ensemble des autorités convient d'un *modus operandi* identique (les nouvelles demandes de recontrôle proviennent des pays en voie de développement) si besoin en se donnant les moyens d'assurer une coordination autour du processus de libération des lots pour qu'il n'y en ait qu'un seul reconnu par toutes les autorités compétentes.

✧ **À propos des calendriers vaccinaux**, encourager la France à négocier au moins avec ses partenaires européens et d'ICH et, si possible, avec l'OMS, afin d'assurer une harmonisation progressive des calendriers vaccinaux de la prime enfance en priorité.

✧ **Au niveau industriel, produire les quantités nécessaires** : les enjeux sont multiples : il s'agit de réduire les délais de production, d'accroître la productivité et, pour cela, de réduire la variabilité des étapes de production. Il s'agit aussi d'investir dans de nouvelles capacités industrielles. Toutes ces améliorations supposent le recours à des « variations d'AMM ». Il est donc nécessaire que les procédures de variation soient optimisées en parallèle si l'on veut pouvoir mettre en place des améliorations rapidement et sans être ralentis par les temps d'acceptation desdites variations.

L'Académie nationale de Pharmacie, outre les recommandations générales présentées au cours des chapitres précédents, propose les mesures spécifiques suivantes :

Mesures spécifiques pour les vaccins
➢ Réduire au strict nécessaire les contrôles de libération lot par lot réalisés par les autorités réglementaires ; dans ce cadre, travailler, au niveau international, à l'élimination des tests sur animaux au profit de méthodes *in vitro* et prévoir une reconnaissance mutuelle, entre les autorités réglementaires, de leurs résultats. ➢ Informer l'industrie le plus en amont possible des changements de recommandation vaccinale (calendrier et obligations) ; ➢ Rechercher une harmonisation des calendriers européens des vaccinations (obligatoires et recommandées). ➢ Harmoniser le plus possible les conditionnements et les notices, pour faciliter la différenciation retardée.

* *

*

CHAPITRE VII - TOUR D'HORIZON INTERNATIONAL

7.1. EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

7.1.1. Suivi des médicaments autorisés centralement ou d'intérêt partagé

Dans l'Union européenne, la plupart des pénuries de médicaments sont traitées au niveau national par les autorités nationales compétentes.

Cependant, l'EMA peut être impliquée dans certaines situations, par exemple lorsqu'une pénurie de médicaments est liée à un problème de sécurité ou affecte plusieurs États membres, notamment pour les médicaments enregistrés centralement (procédure centralisée, AMM délivrée par la Commission européenne, après évaluation par l'EMA). L'agence tient un catalogue des pénuries qu'elle évalue.

L'EMA intervient lorsqu'il existe un besoin identifié de coordonner l'évaluation et toute action de réduction des risques au niveau de l'UE pour les médicaments humains quelle que soit leur procédure d'enregistrement. Ainsi, un plan de mise en œuvre a également été élaboré par l'EMA, définissant des actions pour coordonner l'évaluation des pénuries, développer des mesures de minimisation des risques, alléger l'impact sur les patients et communiquer au sein du réseau réglementaire de l'UE.

7.1.2. Impulsion et coordination des réflexions au niveau de l'UE

En dehors de son intervention pour faciliter l'évaluation d'une situation particulière qui lui est remontée, compte tenu de son champ d'action et de son pouvoir restreints en matière de santé publique (comparativement à la FDA), l'EMA a essentiellement, au niveau de l'Union européenne, une action de coordination et d'impulsion en facilitant les réflexions qui peuvent faciliter les convergences de vues et de méthodes.

7.1.2.1. Les réflexions à l'EMA : contenu du plan 2012-2015

L'EMA a ainsi publié un document de réflexion en novembre 2012[79] sur les incidents de santé publique pouvant survenir en raison d'interruptions de fabrication liées à des problèmes tels que des défauts de qualité ou des problèmes de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Une déclinaison de ce plan de mise en œuvre 2012-2015 :

Résumé des actions à court terme	Démarrage des travaux
Établir un catalogue des médicaments en procédure centralisée et autres procédures nécessitant une coordination au niveau européen, qui ont déjà été en ruptures, afin de faciliter l'analyse future de tendances et la communication sur les pénuries cas	Décembre 2012 (Secrétariat EMEA)
Maintenir un catalogue public des pénuries pour les médicaments autorisés par la procédure centralisée et ceux autorisés par une autre voie, pour lesquels une coordination européenne est utile	1er trimestre 2013 (EMA)

[79] Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems - 22 November 2012- EMA/590745/2012 - Patient Health Protection

Concourir à une compréhension mutuelle du concept de 'médicaments essentiels' ou critiques – développer un arbre de décision pour faciliter la remontée des ruptures le nécessitant au niveau européen	2ème trimestre 2013 par le 'Virtual group' (EMEA, France, Pologne, Espagne, Pays Bas, UK, groupe de travail sur les ruptures du CHMP)
Établir et publier une procédure standard (SOP) pour le traitement des rapports de pénurie de médicaments en raison de défauts de qualité et de problèmes de fabrication et pour lesquels une coordination de l'évaluation de l'UE est nécessaire.	2ème trimestre 2013 (Secrétariat EMA + groupe Inspecteurs)
Explorer les situations de crise méritant d'être traitées dans le contexte du Plan de gestion des incidents au niveau du réseau réglementaire de l'UE	Réalisé dès juillet 2012 (Indicent review network)
Réviser la procédure de traitement des alertes rapides résultant de défauts de qualité et réviser le chapitre 8 des BPF 'réclamations et rappel des produits'	4ème trimestre 2013 (Secrétariat EMA + groupe Inspecteurs)
Développer la coopération internationale afin de partager les informations sur les pénuries spécifiques (avec ou sans impact sur les autres territoires) et partager les informations sur les meilleures pratiques en matière de gestion des risques et de stratégies de prévention	2ème trimestre 2013 EMA (Secrétariat) : téléconférences avec la FDA, Health Canada, TGA (Australie)
Sensibiliser à l'impact des pénuries de médicaments et renforcer la réaction de l'industrie en promouvant la mise en place de plan de continuité d'activités amélioré	2ème trimestre 2013 (Secrétariat EMA)
Entreprendre une enquête (Commission européenne) sur les initiatives passées prises par les autorités pour dresser un inventaire des outils possibles et partager les meilleures pratiques.	Réalisé dès le démarrage

Résumé des actions de moyen terme	Démarrage des travaux
Faciliter l'évaluation des risques / bénéfices lorsque le risque de pénurie doit être pesé au regard du risque potentiel dû à la présence d'un défaut du produit.	Secrétariat EMEA + CHMP + PRAC
Promouvoir une meilleure gestion des risques proactive par les titulaires d'AMM	Secrétariat EMA + Groupe inspecteurs 1er trimestre 2014
Étudier les processus qui pourraient être utilisés pour mesurer l'impact de la pénurie de médicaments chez les patients qui en subissent les conséquences.	Secrétariat EMA 4ème trimestre 2015

Par ailleurs, un atelier sur les pénuries dues à des problèmes de fabrication et de qualité a été organisé par l'EMA en octobre 2013. Cet atelier a débouché sur la création d'un groupe de travail intersectoriel avec pour objectif de proposer des solutions pour prévenir les causes profondes de ces pénuries.

Sur la base du plan de mise en œuvre et des contributions recueillies lors de l'atelier d'octobre 2013, l'EMA a élaboré une série de documents pour soutenir les régulateurs de médicaments impliqués dans la coordination des situations de pénurie au niveau de l'UE.

Plusieurs textes ont été ainsi diffusés, à destination des autorités des États membres :

- ressources pour la délivrance de recommandations thérapeutiques en cas de pénurie de médicaments

(21 May 2013 - EMA/310484/2013)

- arbre de décision sur l'escalade du niveau national au niveau européen
  (3 September 2013 - EMA/314722/2013 - Patient Health Protection)

- rapport de clôture sur l'évaluation d'une pénurie d'approvisionnement d'un médicament due à des problèmes de fabrication et de qualité
  (19 December 2013 - EMA/443443/2013 -Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

- critères de classification des médicaments critiques
  (17 Mars 2016 - EMA/24304/2016 Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance)

- points à prendre en compte pour l'évaluation globale d'une pénurie d'approvisionnement d'un médicament due à non-conformité / défauts de qualité de type BPF
  (17 Mars 2016 - EMA/352178/2013 - Committee for Medicinal Products for Human Use - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use)

- indicateurs de risque de pénurie (fabrication et qualité)
  (Document sans référence)

En 2013, l'EMA a aussi organisé un premier atelier public sur les pénuries de produits dues à des problèmes de fabrication et de qualité afin de sensibiliser à l'impact des pénuries et de promouvoir une meilleure gestion des risques par les entreprises. Après l'atelier, un groupe de travail inter-associations a été créé avec des représentants de l'industrie. L'objectif de ce groupe de travail a été de développer des outils pour aider les fabricants et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à prévenir et à communiquer sur les risques.

Le 9 octobre 2015, l'EMA a organisé une deuxième réunion des parties prenantes réunissant les autorités nationales compétentes, les représentants de l'industrie et des patients et des professionnels de la santé. Il s'agissait de discuter des initiatives récentes et de réfléchir à d'autres actions possibles pour gérer les pénuries de manière proactive. L'atelier était divisé en trois parties. La première partie n'a été suivie que par des représentants des autorités nationales compétentes et a été consacrée à donner un aperçu de la manière dont les pénuries sont gérées dans l'ensemble du réseau réglementaire de l'UE. La deuxième partie comprenait des représentants d'associations professionnelles et commerciales et d'associations de patients / professionnels de la santé ainsi que des représentants des autorités nationales compétentes. Les conférenciers de cette partie ont fait de courtes présentations sur l'impact des pénuries et des approches de leur gestion. Cette deuxième partie était suivie de séances individuelles en petits groupes sur différents thèmes :

1. définition de la pénurie et des mesures possibles ;

2. causes des perturbations de la chaîne d'approvisionnement (liées aux bonnes pratiques de distribution) ;

3. mise en place d'outils inter-associations par l'industrie ;

4. communication des pénuries (entre l'industrie et les régulateurs et entre les régulateurs et les professionnels de la santé et les patients).

Le retour d'information des sessions en petits groupes fut utilisé pour mettre à jour le plan de mise en œuvre de la pénurie.

La troisième partie concernait également les représentants des autorités nationales compétentes pour convenir d'une approche commune parmi les régulateurs.

7.1.2.2. Un groupe de travail inter-associations sollicité par l'EMA

À la suite de l'atelier de 2013, et à la demande de l'agence européenne, les firmes pharmaceutiques devaient rechercher et fournir des pistes de solutions au problème mondial de la pénurie de médicaments. Un groupe de travail inter-associations a été créé, composé des associations suivantes :

- Société internationale de génie pharmaceutique (ISPE) ;
- Association des médicaments parentéraux (PDA) ;
- Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) ;
- Association de l'industrie européenne de l'automédication (AESGP) ;
- Association européenne des médicaments génériques (EGA) ;
- Association des protéines thérapeutiques plasmatiques (PPTA).

✧ En outre, un sous-groupe a été créé avec deux axes de travail complémentaires, convenus avec l'agence.

- l'un, mené par les associations professionnelles **EFPIA, EGA, AESGP et PPTA**, a abordé les principes de communication harmonisés entre l'industrie et les autorités pour les perturbations de l'approvisionnement liées à la qualité et à la fabrication. Le document "*Quality and manufacturing driven supply disruptions: industry communication principles to Authorities*" fournit des conseils pour la rationalisation et l'harmonisation des exigences de déclaration ;

- l'autre volet de travail impliquait les associations savantes **ISPE et PDA**, qui ont travaillé ensemble « *pour livrer une proposition et un plan qui abordent la prévention des pénuries de médicaments en raison de problèmes de qualité de fabrication* ». ISPE a élaboré un « Plan d'évaluation et de prévention des pénuries de médicaments » ("*Drug Shortages Assessment and Prevention Plan*") pour aider les fabricants à évaluer leur état de préparation pour prévenir ou gérer une rupture d'approvisionnement :

    - l'ISPE : l'approche basée sur les systèmes répond aux causes racines des problèmes de fabrication et de qualité et repose sur les six dimensions nécessaires pour obtenir un succès opérationnel et éviter les pénuries. Le plan contient des recommandations pour chaque dimension : culture de qualité de l'entreprise, système de qualité robuste, mesures, planification de la continuité des activités, communication avec les autorités, renforcement des capacités et aide à remédier aux pénuries à l'échelle mondiale ;

    - la PDA a développé une approche complémentaire basée sur les risques pour la prévention et la gestion des pénuries de médicaments "*Risk-Based Approach for Prevention and Management of Drug Shortages*", qui fournit un cadre holistique basé sur les risques pour la prévention des pénuries, un modèle de tri des risques pouvant être utilisé pour évaluer les médicaments à risque de pénurie et mettre en œuvre des contrôles appropriés, ainsi que des modèles pour un registre des risques de pénurie de médicaments et un plan de prévention de la pénurie de médicaments et d'intervention.

Les modèles fournis ont pour vocation d'aider à l'identification, de manière proactive, des risques potentiels de bout en bout de la « Supply Chain ».

Le développement d'une approche proactive de la prévention des pénuries de médicaments en raison de problèmes de fabrication et de qualité donne la priorité aux activités d'atténuation des risques et utilise les résultats pour engager un dialogue proactif avec les autorités sanitaires.

Les associations ont souligné que, bien qu'elles aient atteint les livrables définis dans le plan de mise en œuvre de 2013, en fournissant des outils pour construire des chaînes d'approvisionnement plus résilientes et établir des processus de communication plus efficaces, ces outils doivent maintenant être

mis en œuvre. Un aspect important sera le partage des réussites et la mesure de l'impact des outils fournis.

Les associations ont souligné que, pour résoudre les pénuries, il fallait développer des outils et des solutions **pour tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement** et **élargir le champ aux origines de pénuries autres que celles liées aux problèmes de qualité et de fabrication.**

7.1.2.3. Le groupe des régulateurs

Par ailleurs, de leur côté, les représentants des agences (régulateurs) ont été invités à réfléchir à ce qu'ils peuvent faire pour soutenir la mise en œuvre des outils fournis par le groupe de travail des associations précédentes.

Des propositions ont été faites pour renforcer les BPF, peut-être en incluant l'exigence d'évaluer la résistance de la chaîne d'approvisionnement et les pénuries dans la revue annuelle qualité des produits, obligatoire depuis 2009[80]. Cela permettrait d'effectuer des inspections pour évaluer l'adéquation des mesures introduites. En outre, une proposition visant à inclure le sujet dans le champ des « Site Master Files » des principes actifs est également à l'étude.

Par ailleurs, les orientations prises dans le cadre d'ICH (Cf. Chapitre Facteurs réglementaires) fournissent des opportunités pour une approche plus scientifique et basée sur les risques afin d'évaluer les changements tout au long du cycle de vie. Néanmoins, les représentants des États membres ont fait observer que l'objectif principal de ces guidelines ICH (Q8, Q9, Q10, Q11, Q12) était **le développement de nouveaux médicaments.**

Cependant, l'EMA indique, dans son rapport, que la **ligne directrice ICH Q12,** en cours d'élaboration, pourrait contribuer à assurer une meilleure fiabilité de l'approvisionnement en permettant une gestion stratégique des modifications post-AMM **qui pourrait atténuer les pénuries de médicaments liées aux problèmes de fabrication et de qualité**.

7.2. L'ENQUÊTE MENÉE EN 2018[81]

Il semble que la démarche de la FDA sur la flexibilité réglementaire commence à faire écho au niveau de l'Union européenne.

L'EMA vient de lancer, en avril 2018, une consultation en ligne sur le sujet des non-conformités aux BPF, dans le cadre des ruptures de stock. L'objet de cette consultation est de recueillir des informations pertinentes des parties prenantes pour aider le groupe de travail des inspecteurs GMP/GDP à rechercher une harmonisation de leur approche basée sur l'évaluation du risque pour ce qui concerne **les médicaments considérés comme essentiels**, en cas de non-respect sérieux des BPF.

L'EMA précise que, dans de tels cas, une déclaration de non-conformité est le résultat de l'évaluation des risques de la conformité aux BPF d'un site inspecté. Conformément aux principes de l'ICH Q9, les États membres concernés doivent ensuite décider de la gestion du risque (rappel, interdiction d'approvisionnement, suspension de MIA, etc.). Lorsque ces actions peuvent entraîner une pénurie de

---

[80] Point 1.10 des Bonnes pratiques de fabrication (2017) : *Des revues-qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes.* Ces revues ont été introduites dans les bonnes pratiques à partir de 2009

[81] Document 26 March 2018 EMA/189939/2018 Committees and Inspections Department Public consultation concerning the EU template for GMP non-compliance statement Consultation procedure: 3 April 2018 – 15 May 2018

médicaments critiques dans un État membre de l'Union européenne, l'autorité compétente de cet État membre pourrait décider d'atténuer et d'accepter le risque.

Ainsi, dans ce projet, les autorités compétentes, qui n'ont pas participé à l'inspection, demanderont à l'autorité inspectrice les motivations de cette alerte. Ensuite, il appartiendra à chaque autorité d'examiner, avec le titulaire de l'AMM, les mesures dérogatoires éventuelles pour permettre la libération de lots[82].

On voit se dessiner ici une possible distorsion entre les États membres, en fonction de la doctrine d'inspection (entre les États membres acceptant ou non le principe d'une flexibilité réglementaire *qui faciliterait la libération de lots de médicaments essentiels*[83].

Cette évolution devra être suivie attentivement.

7.3. FDA

7.3.1. Le plan stratégique initié par le Congrès américain

Le 9 juillet 2012, aux USA, est promulguée la loi sur la Sécurité et l'Innovation de la Food and Drug Administration (FDASIA)[84]. Le titre X de cette loi prévoit que la Food and Drug Administration (FDA) élabore et soumette au Congrès **un plan stratégique pour améliorer la réponse de la FDA à la prévention et à l'atténuation des pénuries de médicaments**.

Avec le pragmatisme habituel attaché à la culture américaine, la FDA se met au travail et élabore ce plan de prévention considéré comme une priorité.

Elle commence par mettre en place les outils pour faciliter la notification précoce des pénuries possibles, comme prévu par le décret présidentiel[85]. Les notifications sont alors multipliées par six. Elles émanent tant des industriels que des autres acteurs de la chaîne pharmaceutique, ainsi qu'également des établissements hospitaliers et des patients.

Par ailleurs, la FDA bénéficie d'une allocation supplémentaire de ressources pour la mise en place et le déroulement de ce plan. On peut dire, avec le recul de six ans de mise en œuvre, que des progrès substantiels ont été accomplis dans la lutte contre les ruptures.

Les résultats sont en effet notables ; la FDA a aidé à prévenir près de 191 pénuries de médicaments en 2011, 282 en 2012, 170 en 2013, 101 en 2014, 145 en 2015 et 115 en 2016.

Certes, cela n'a pas permis d'éviter toutes les ruptures mais le nombre de ruptures en 2016 est tombé à 23 (dont 17 concernent des formes injectables) contre 251 en 2011. Le schéma ci-dessous, extrait d'un info-graphisme disponible sur le site de la FDA est assez explicite de la réussite de ce plan.

---

[82] « *Cependant, cette acceptation du risque ne change pas l'évaluation initiale des risques ; le site restera non conforme jusqu'à ce que des mesures correctives satisfaisantes soient prise* » Extrait du document cité ci-dessus WC50046646

[83] Extrait du document cité ci-dessus WC50046646

[84] Public Law 112-144

[85] President's executive Order 13588

Extrait d'un info-graphisme relatif aux ruptures de stock, publié sur le site de la FDA le 25 mai 2017

7.3.2. Le contenu du plan de la FDA pour prévenir et atténuer les pénuries de médicaments (octobre 2013)

Le plan stratégique américain[86] comprend en fait différents plans :

- plan pour renforcer la coordination, la communication et les processus de décision intra- et inter-agences ;
- plan pour s'assurer que l'impact en termes de rupture de stock est un aspect pris en compte lorsque la FDA initie une action réglementaire qui pourrait précipiter ou exacerber une rupture ;
- plan pour une communication efficace avec les parties prenantes ;
- plan pour considérer l'impact des ruptures de stocks sur les études cliniques ;
- examen de l'opportunité d'établir un '*qualified manufacturing partner program*' tel que décrit plus en détail dans la Loi (FDASIA).

Pour travailler sur les programmes, une « Task-Force » représentant les différentes disciplines, bureaux et centres – (produits biologiques, vaccins, etc.) a travaillé plusieurs mois. De plus, de nombreuses discussions se sont tenues avec les différentes parties prenantes, dont les autres administrations concernées et différentes organisations privées.

Le plan stratégique est ainsi constitué de trois volets : un volet qui s'intéresse aux causes des ruptures pour définir les meilleures réponses au cas par cas, un volet qui s'intéresse aux stratégies de prévention à long terme et un volet qui envisage les actions potentiellement nécessaires de la part des autres parties prenantes.

La FDA souligne, dans son plan stratégique, l'importance d'une collaboration forte et d'une communication constante entre elle, l'industrie, les professionnels de la santé et les patients.

La FDA a ainsi identifié, en ce qui la concerne, deux objectifs centraux pour remédier aux pénuries de médicaments : améliorer la réponse aux pénuries imminentes ou existantes et mettre en œuvre des stratégies de prévention à long terme des pénuries pour résoudre leurs causes profondes.

Le plan stratégique décrit les tâches spécifiques à chaque objectif.

Objectif n °1 : RENFORCER LA RÉPONSE D'ATTÉNUATION

[86] Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages Food and Drug Administration – 29 October 2013

Améliorer et rationaliser les activités d'atténuation actuelles de la FDA une fois que l''agence est informée d'une interruption ou d'une pénurie d'approvisionnement	
TACHE 1.1 Développer et / ou rationaliser les processus internes de la FDA	Réviser et normaliser les procédures pour refléter plus fidèlement et améliorer les interactions entre les unités au sein de la FDA et maximiser l'efficacité de la réponse de la FDA à une notification de perturbation de l'approvisionnement
TACHE 1.2 Améliorer le suivi des données et des réponses	Améliorer les bases de données de l'agence relatives aux pénuries et aux procédures de suivi utilisées par la FDA pour gérer les pénuries. Un suivi amélioré permettra à la FDA de mieux évaluer les progrès en matière de prévention et d'atténuation des pénuries.
TACHE 1.3 Clarifier les rôles / responsabilités des fabricants	Clarifier les rôles / responsabilités des fabricants en finalisant la règle proposée expliquant quand et comment informer la FDA d'un arrêt ou d'une interruption de fabrication, en travaillant avec les fabricants sur les efforts d'assainissement et en encourageant les fabricants à adopter les meilleures pratiques pour éviter ou atténuer les pénuries
TACHE 1.4 Améliorer les communications publiques sur les pénuries de médicaments	Continuer à améliorer les communications publiques de la FDA sur les pénuries de médicaments en développant une application smartphone pour que les personnes puissent accéder instantanément à cette information, mise à jour du site Web pour inclure la (les) catégorie (s) thérapeutique (s) pour les produits en pénurie, et améliorer la fonctionnalité du site Web en ajoutant tri et capacités de recherche.

Objectif n°2: DEVELOPPER DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION À LONG TERME Élaborer des stratégies de prévention à long terme pour s'attaquer aux causes sous-jacentes des perturbations de l'approvisionnement et prévenir les pénuries de médicaments	
TACHE 2.1 Développer des méthodes pour encourager la qualité de fabrication	Identifier les moyens par lesquels la FDA peut mettre en œuvre des incitations positives pour promouvoir et soutenir les améliorations de la fabrication et de la qualité des produits.
TACHE 2.2 Utiliser la science[87] de la réglementation pour identifier les signes précurseurs de pénuries	Continuer d'élaborer des approches axées sur les risques afin d'identifier les signaux d'alerte précoces pour les

[87] Selon la définition de la FDA (Food and Drug Administration), la « science de la réglementation » désigne la science du développement de nouveaux outils, normes et approches pour évaluer la sécurité, l'efficacité, la qualité et la performance des produits réglementés par la FDA, tels que médicaments, produits biologiques et dispositifs médicaux. La co-initiative de la FDA avec les National Institutes of Health (NIH) pour faire avancer la science de la réglementation a été lancée en février 2010 avec l'intention d'accélérer le processus de la découverte innovante aux nouveaux produits commercialisés. Le plan stratégique de cette initiative et ses neuf domaines prioritaires sont les suivants : améliorer la sécurité et la biosécurité nationale et mondiale des médicaments et des aliments, stimuler l'innovation dans les évaluations cliniques et la médecine personnalisée, améliorer la fabrication et la qualité des produits, renforcer l'évaluation de l'innovation "Big Data", et renforcer les outils disponibles pour les consommateurs, les prescripteurs et les patients. La science de la réglementation est citée comme le « fondement de la prise de décision à la FDA », renforçant sa mission de promotion et de protection de la santé publique. Et tout en étant directement liée à la mission de la FDA, la science de la réglementation se rapporte également à la protection de la santé publique et de l'environnement

	problèmes de fabrication et de qualité afin de prévenir les perturbations de l'approvisionnement.
TACHE 2.3 Accroître les connaissances pour développer de nouvelles stratégies pour faire face aux pénuries	Continuer de travailler, avec les parties prenantes, pour approfondir notre compréhension des problèmes liés aux pénuries, notamment pour déterminer si un programme de partenaires de fabrication qualifiés serait réalisable et bénéfique. Ces informations supplémentaires pourraient aider à élaborer de nouvelles stratégies pour remédier aux pénuries de produits.

Le groupe de travail a identifié les tâches suivantes pour renforcer la capacité de la FDA à répondre à un avis de perturbation de la production afin de prévenir une pénurie ou d'atténuer une pénurie inévitable.

7.3.2.1. Objectif n°1 : Renforcer la réponse d'atténuation

Améliorer et rationaliser les activités d'atténuation actuelles de la FDA, une fois que l'agence est informée d'une interruption ou d'une pénurie d'approvisionnement.

TÂCHE 1.1: Développer et / ou rationaliser les processus internes de la FDA

Tout en gérant l'augmentation du nombre de pénuries de médicaments au cours des dernières années, la FDA continue d'améliorer ses méthodes de gestion des pénuries. Les procédures de révision et de standardisation ont pour but d'améliorer les interactions de travail entre les unités au sein de la FDA et d'optimiser l'efficacité de la réponse de la FDA face à une pénurie.

Dans le cadre de ce travail, le Center for Biologics Evaluation and Research a entrepris un examen de ses procédures internes pour remédier aux pénuries. Cela se traduit par :

- une standardisation du processus faisant la part des risques et des bénéfices d'une action avant toute demande de mise en conformité ;
- une mise à jour du processus d'interaction avec la FDA en cas de pénurie d'une substance, y compris la mise à jour d'un protocole d'accord entre les deux agences pour améliorer le partage des informations importantes ;
- une élaboration et mise en œuvre d'un processus d'émission d'une lettre de non-conformité avisant la FDA en cas de défaut constaté, tel que requis par la FDASIA ;
- une exploration de nouvelles approches pour prolonger le délai de péremption afin d'atténuer temporairement une pénurie.

TACHE 1.2 : Améliorer le suivi des données et des réponses

La FDA travaille à améliorer ses bases de données relatives aux pénuries et aux procédures de suivi qu'elle utilise pour les gérer. Ces bases n'ayant pas été créées spécifiquement dans ce but.

En plus de ces bases de données générales, le CDER a créé une base de données dédiée qui se concentre uniquement sur la collecte de données liées aux pénuries. Ce suivi amélioré devrait permettre à la FDA de mieux évaluer les progrès réalisés en matière de prévention et d'atténuation des

(EPA) ainsi qu'à la santé publique au travail (OSHA). [Extrait de l'article de Heather Thompson, M.S., RAC, CQA, CMQ- OE Director, Quality Management -Medical Device Regulatory Certification at NSF International - https://www.linkedin.com/pulse/master-science-regulatory-so-what-does-mean-heather/ 18 juin 2015]

pénuries et de renforcer sa capacité à rassembler les informations nécessaires pour établir le rapport annuel requis à destination du Congrès, sur les pénuries de médicaments.

TACHE 1.3 : Clarifier les rôles / responsabilités des fabricants

La FDA réaffirme que les patients attendent et méritent des médicaments de haute qualité et qu'il est de la responsabilité du fabricant de s'assurer que ses produits sont sûrs, efficaces et de haute qualité.

La FDA précise s'engager à travailler avec l'industrie pour résoudre les problèmes de qualité ou de fabrication qui surviennent, ou les éviter si possible. Lorsque cela est justifié, la FDA peut exercer une **flexibilité réglementaire** (cette flexibilité réglementaire est illustrée en *infra* dans le paragraphe dédié à la phase opérationnelle d'atténuation) **pour prévenir ou atténuer une pénurie**. Pour faciliter son travail avec l'industrie, après avoir finalisé la procédure de notification par les fabricants à la FDA des cas de tensions ou de ruptures d'approvisionnement de certains médicaments ou produits biologiques, la FDA précise qu'elle entend :

- travailler avec les fabricants pour remédier aux problèmes de fabrication, faciliter leur retour à la pleine production et discuter de la façon de prioriser pendant la résolution des problèmes ;
- encourager les fabricants à s'engager dans des pratiques pour éviter ou atténuer les pénuries. Ces pratiques sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

PRATIQUES POUR EVITER UNE PENURIE OU L'ATTENUER	
Créer des plans d'allocation	Concevoir un plan d'allocation à l'avance, en cas de pénurie de produit.
Communiquer avec les sous-traitants (CMO)	Communiquer fréquemment avec les sous-traitants pour assurer une connaissance à jour de leurs procédés de fabrication et de leurs installations et anticiper les problèmes potentiels pouvant entraîner une pénurie
Gérer les stocks	Construire des stocks robustes avant les changements majeurs dans la fabrication, tels que les mises à niveau des installations de fabrication ou le transfert de la propriété de l'installation
Développer des propositions à court et à long terme	Fournir des propositions à court et à long terme pour régler les problèmes qui pourraient être à l'origine d'une pénurie, soit dans le cadre de la notification à la FDA d'une pénurie potentielle ou peu de temps après
Communiquer avec la FDA	Engager un dialogue avec la FDA pour travailler sur une solution à long terme à une pénurie, y compris les efforts de remédiation
Étudier les causes-racines	Fournir un calendrier réaliste d'investigation des défauts et de redémarrage planifié après les arrêts
Considérer les études cliniques	Envisager la possibilité de pénuries pendant la conception initiale des essais cliniques et l'élaboration et la mise en œuvre de plans d'urgence pour traiter une pénurie pendant l'essai clinique, le cas échéant

TACHE 1.4 Améliorer les communications publiques sur les pénuries de médicaments

La FDA constate que les commentaires reçus en réponse à l'avis publié dans le *Federal Register* indiquent clairement que les efforts continus déployés par la FDA pour améliorer les communications externes ont porté leur fruit. Les groupes ont demandé des informations actualisées et davantage personnalisées sur les pénuries.

Pour améliorer la communication avec les publics concernés, la FDA prévoit de :

- développer une application pour smartphone afin que le public puisse accéder instantanément à l'information sur la pénurie de médicaments publiée en ligne, depuis le téléphone mobile ou une tablette ;

- mettre à jour le site web avec précision de la catégorie (ou des catégories) thérapeutique(s) concernée(s) pour les produits listés en pénurie ;
- améliorer la fonctionnalité du site Web sur les pénuries de médicaments afin que les utilisateurs puissent trier par catégories thérapeutiques ou autres informations pertinentes, lorsque la pénurie est confirmée à l'échelle nationale.

7.3.2.2. Objectif n°2 : Développer des stratégies de prévention à long terme

L'élaboration de stratégies à long terme axées sur les causes-racines des perturbations de la production peut, en bout de ligne, prévenir les pénuries de médicaments. Les efforts visant à tirer parti des outils existants pour atténuer ou prévenir les pénuries existantes constituent un élément important du plan stratégique de la FDA. Cependant, une stratégie globale doit également reconnaître l'importance de s'attaquer aux causes sous-jacentes des pénuries, y compris le maintien de la qualité de fabrication. Tout en gardant à l'esprit le rôle que jouent les autres parties prenantes pour garantir la qualité de la fabrication, la FDA étudie également les actions qu'elle peut entreprendre, à la fois seule et en collaboration avec d'autres institutions.

TACHE 2.1 : Développer des méthodes pour encourager la qualité de fabrication

La majorité des pénuries de médicaments sont le résultat d'interruptions de production causées par des problèmes de fabrication, en particulier des problèmes qui affectent la qualité du produit (voir la figure 2). En fin de compte, la prévention des futures pénuries de médicaments signifie l'amélioration de la qualité des installations de fabrication et des produits fabriqués. En plus de l'application de la réglementation, la FDA étudie ce qu'elle peut faire pour fournir des incitations positives aux améliorations de la qualité et pour faire de la qualité de fabrication une priorité, en tenant compte des réponses reçues à l'avis du Federal Register.

Par exemple, la FDA entend :

- étudier l'utilisation élargie des paramètres de qualité de fabrication pour aider à l'évaluation de la qualité de fabrication des produits ;
- mettre en place des améliorations organisationnelles internes à la FDA pour mettre l'accent sur la qualité, y compris avec la création d'un bureau de la qualité pharmaceutique au sein du CDER ;
- donner une visibilité publique en reconnaissant les fabricants qui ont démontré un niveau constant de fabrication de haute qualité ;
- poursuivre la démarche d'examen accéléré pour atténuer les pénuries, y compris l'examen des demandes pour les mises à niveau des installations dans le but d'amélioration de la qualité.

TACHE 2.2 : Utiliser la science[88] de la réglementation pour identifier les signes précurseurs de pénuries

Comprendre les facteurs contribuant aux perturbations de l'approvisionnement et aux pénuries de médicaments et identifier les signaux d'alerte potentiels des futures perturbations de la production pourraient aider la FDA et les fabricants dans leurs efforts pour les éviter.

Cependant, l'identification de ces facteurs et signaux est une entreprise difficile. Pour poursuivre cet effort, la FDA souhaite explorer des approches basées sur les risques pour identifier les signaux d'alerte précoce de fabrication et les problèmes de qualité qui pourraient conduire à des interruptions de production.

[88] Id.

En outre, pour mieux comprendre les facteurs et les forces contribuant aux problèmes de fabrication et de qualité, la FDA entend travailler avec les parties prenantes pour identifier les vulnérabilités sur les sites de fabrication qui pourraient mettre en danger la production de médicaments de qualité dans ces installations.

TACHE 2.3 : Accroître les connaissances pour développer de nouvelles stratégies pour faire face aux pénuries

Une grande diversité de parties prenantes a collecté et analysé des données sur les pénuries de médicaments et les approches potentielles de leur prévention. La FDA estime essentiel de continuer à travailler avec les parties prenantes pour combler les lacunes dans la compréhension des problèmes de pénurie. Ces informations supplémentaires pourraient contribuer à l'élaboration de nouvelles stratégies pour remédier aux pénuries. Plus précisément, la FDA a l'intention de :

- travailler avec l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) pour analyser les données recueillies et notamment la récente enquête mondiale ISPE (2012) menée sur les questions techniques, scientifiques, de fabrication, de qualité et de conformité qui ont entraîné des pénuries de médicaments ;
- travailler de façon rapprochée avec d'autres parties prenantes, comme l'American Society of Anesthesiologists et l'ASHP, ainsi qu'avec des entreprises individuelles, des groupes de patients et des groupements d'achat ;
- travailler avec les fabricants pour identifier les meilleures pratiques pour éviter les interruptions de production ;
- continuer d'explorer (par l'intermédiaire du Department of Health and Human Services) les avantages qu'il y aurait à développer un « qualified manufacturing partner programm » (QMPP).

7.3.2.3. Les actions recommandées par la FDA destinées aux autres parties prenantes

La FDA reconnaît pouvoir jouer un rôle important dans la lutte contre les pénuries de médicaments et le plan présenté en amont en est l'illustration.

Cependant, pour la FDA, il ne peut être question qu'elle fasse face seule à l'enjeu lié à la menace des pénuries de médicaments. Elle précise dans son plan que la lutte contre les pénuries de médicaments exige un effort collectif de la part de toutes les parties prenantes - fabricants, partenaires fédéraux, chercheurs, organisations professionnelles et patients. En préparant ce plan stratégique, la FDA a identifié quatre domaines clés qui mériteraient d'être pris en compte par la collectivité dans son ensemble pour leur potentiel à réduire les pénuries de médicaments.

Les limitations de la FDA dans ces domaines et les rôles possibles pour d'autres sont discutés dans les sections suivantes.

Les incitations économiques et financières

Les progrès dans la découverte et le développement de médicaments ont été et continuent d'être encouragés et soutenus par diverses incitations économiques, telles que la protection des brevets énumérés, diverses formes d'exclusivité légale du marché et des crédits d'impôt. La FDA souligne que, pour autant, **le besoin d'innovation va au-delà de la découverte de médicaments** ; les procédés et technologies de fabrication doivent être en phase avec les progrès de la recherche et du développement de médicaments.

La FDA constate que, dans de nombreux cas, les processus de fabrication de produits pharmaceutiques (notamment plus anciens), les installations et l'équipement sont à la traîne de l'innovation dans le

développement de médicaments. Certains processus et installations sont devenus désuets, ce qui entraîne des problèmes de qualité pouvant mener à des pénuries de médicaments.

La FDA précise ses limites dans cet exercice pour elle : elle étudie tout moyen pour promouvoir et maintenir une fabrication de qualité. Cependant, sa capacité à offrir des moyens financiers ou autres moyens économiques pour promouvoir l'innovation dans la fabrication de qualité est limitée.

Elle met en exergue le fait que, compte tenu de l'importance de la qualité et de leur lien avec les pénuries, d'autres parties prenantes pourraient explorer des moyens économiques, financiers ou autres pour encourager l'innovation et de nouveaux investissements dans la fabrication de médicaments de qualité.

Promouvoir l'historique de la qualité de fabrication dans les décisions d' achats

Dans les limites fixées par la loi sur la divulgation des informations, la FDA met certaines informations à la disposition du public sur la capacité historique des fabricants à produire des produits de qualité. Plusieurs indicateurs de la qualité historique, y compris les antécédents du fabricant en matière de résultats d'inspection et de classification, les rappels et les pénuries, sont accessibles au public.

Néanmoins, de nombreux commentaires reçus sur l'avis du registre fédéral suggéraient que les acheteurs (par exemple, les hôpitaux, les organisations de soins de santé, les groupements d'achats et autres) ne considèrent pas cette information comme potentiellement importante.

La FDA considère que ce découplage des considérations de qualité des décisions d'achat fait du coût le principal facteur des décisions d'achat, intensifiant très probablement la concurrence des prix, conduisant les fabricants à se concentrer davantage sur la réduction des coûts que sur le maintien de la qualité.

La FDA milite pour **un effort des acheteurs** pour utiliser l'information accessible au public afin de prendre en compte la qualité lorsqu'ils prennent des décisions d'achat de médicaments - par exemple, en achetant uniquement à des fabricants ayant des antécédents de qualité et non connus pour des situations de ruptures. Pour elle, cela pourrait inciter davantage les fabricants à investir dans des améliorations de la qualité et, finalement, à prévenir les pénuries de médicaments.

Comment promouvoir des back-ups, une augmentation des capacités de production et des stocks

Une perturbation de l'approvisionnement est exacerbée par des capacités de fabrication limitées, le manque de back-ups, la concentration du marché et les pratiques de stock « just-in-time » qui ont pour résultante que les stocks de produits sont limités à tout moment. Si ces facteurs sont présents, une perturbation de l'approvisionnement est davantage susceptible d'entraîner une pénurie nationale.

De nombreuses parties prenantes, y compris des commentateurs à l'avis du Federal Register, ont suggéré l'augmentation des capacités de production, la présence de back-ups, et l'augmentation des stocks comme solutions pouvant réduire les risques de pénurie.

La FDA précise ici qu'elle n'a aucun pouvoir réglementaire en la matière pour éviter la concentration de fabrication. Elle ne peut pas non plus exiger la mise en place de back-ups ou l'augmentation de la capacité de fabrication, ni le maintien d'un certain niveau de stocks de produits pharmaceutiques ou l'annulation d'une décision commerciale de cessation d'une fabrication.

Elle incite toutes les autres parties prenantes à s'emparer du sujet et à trouver des solutions pour améliorer la situation.

7.3.3. La phase opérationnelle d'atténuation au cas par cas

Sur le plan opérationnel, c'est une fois que la FDA a pu confirmer l'existence d'une tension voire d'une rupture et l'importance du médicament en tant que médicament « médicalement nécessaire » que l'on entre dans la « phase d'atténuation ». Les possibilités d'action sont les suivantes :

1. déterminer l'ampleur du phénomène et identifier si d'autres fabricants sont capables d'augmenter leur production pour compenser la pénurie ;
2. diligenter une inspection FDA et accélérer l'examen des demandes réglementaires en provenance des fabricants tentant de restaurer la production ;
3. diligenter l'inspection de la FDA et accélérer l'examen des demandes réglementaires subséquentes des fabricants concurrents des fabricants qui souhaitent lancer une nouvelle production ou augmenter la production existante de produits en pénurie ;
4. exercer son pouvoir discrétionnaire d'application temporaire pour approuver les nouvelles sources de médicaments « médicalement nécessaires » ;
5. travailler de façon rapprochée avec le fabricant au niveau de l'investigation afin de rechercher la cause-racine de la pénurie ;
6. élaborer des mesures d'atténuation des risques pour un ou plusieurs lots de production ne répondant pas initialement aux normes établies.

La FDA peut utiliser un ou plusieurs de ces outils d'atténuation ou chercher à développer d'autres options, selon la gravité de la pénurie et les circonstances entourant la pénurie. Lors de la sélection d'outils spécifiques, la FDA continue de travailler avec le fabricant pour adapter sa réponse à la situation spécifique. La FDA communique également fréquemment les informations disponibles sur une pénurie aux parties prenantes affectées et surveille une pénurie jusqu'à ce qu'elle soit résolue.

Dans son plan stratégique, la FDA insiste sur le fait que ses normes de sécurité, d'efficacité et de qualité ne changent pas en cas de pénurie. La solution préférée de la FDA à une pénurie est une offre suffisante de médicaments approuvés pour répondre à la demande des patients. Cependant, la FDA reconnaît qu'il peut également y avoir des risques pour les patients lorsque les options de traitement ne sont pas disponibles en situations critiques, et comprend l'importance d'utiliser les outils appropriés pour prévenir ou atténuer une pénurie. La FDA veille également à ce que les pénuries de médicaments soient prises en compte avant de prendre une mesure d'exécution ou d'émettre une lettre d'avertissement à l'encontre des industriels. Elle constate que, dans les cas appropriés, **la flexibilité réglementaire, temporaire**, s'est avérée être un outil important pour assurer l'accès aux options de traitement pour les professionnels de la santé et les patients en situation critique.

La FDA cite des exemples pour faire comprendre la notion de **flexibilité réglementaire temporaire dont celui-ci :** lorsque des particules (y compris des particules de verre et de métal) ont été trouvées dans un médicament injectable « médicalement nécessaire » et vulnérable à la pénurie, la FDA a exercé son pouvoir discrétionnaire pour autoriser la distribution du produit avec une lettre d'avertissement aux professionnels de la santé les enjoignant à utiliser un filtre lors de l'administration du médicament. L'exercice du pouvoir discrétionnaire fut temporaire et fut conditionné par la capacité du fabricant à démontrer à la FDA que le filtre n'affectait pas le médicament et pouvait éliminer les particules avec succès. La FDA a également travaillé avec le fabricant pendant qu'il identifiait et s'attaquait à la cause-racine du problème, de sorte que le fabricant a pu recommencer à produire rapidement le médicament (sans nécessité d'utilisation d'un filtre). Au cours des deux dernières années, la FDA a exercé une flexibilité réglementaire temporaire impliquant l'utilisation de filtres pour huit médicaments importants, y compris des composants vitaux de nutrition parentérale pour les nouveau-nés, les enfants et autres patients incapables de manger ou de boire ;

- en contre-exemple, la FDA précise, qu'en revanche, il n'y a aucun compromis lorsque le défaut présente un risque pour les patients, risque qui ne peut pas être atténué par une solution de rechange telle que celle décrite ci-dessus (ex : contamination microbienne ou fongique). Dans de tels cas, d'autres solutions sont recherchées (autre fabricant, etc.) tant que le fabricant n'a pu corriger les conditions à l'origine des contaminations ;
- en résumé, toute situation est soigneusement évaluée pour déterminer l'impact sur la santé publique. La FDA garde aussi à l'esprit qu'une action donnée peut avoir des conséquences imprévues et potentiellement à long terme, d'où l'importance du suivi rapproché et du travail avec l'industriel.

La FDA conclut avoir eu un impact positif substantiel dans l'amélioration de la situation en termes de pénurie grâce à cette étroite collaboration avec les fabricants rencontrant des problèmes, ainsi qu'avec d'autres fabricants potentiels, et en recherchant **toute flexibilité réglementaire** dans les cas appropriés.

7.4. FIP (FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE)

La Fédération internationale pharmaceutique (FIP) a publié, quant à elle, deux rapports accessibles sur internet [89]:
http://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_Summit_on_Medicines_Shortage.pdf, et http://www.fip.org/files/fip/publications/Reporting-Medicines-Shortages-Models-Tactical-Options.pdf.

Le rapport 2013 incluait les recommandations suivantes :

Recommandation 1 :

Afin de promouvoir la transparence et d'améliorer la communication entre toutes les parties prenantes sur les pénuries existantes, chaque pays devrait établir un moyen, accessible au public, de fournir des informations

- en temps opportun ;
- aussi complètes que possible ;
- centrées sur les pénuries actuelles et leurs raisons ;
- fournissant des détails sur la durée prévue et les réponses.

Ce mécanisme peut impliquer le Ministère de la Santé, l'autorité en charge de la réglementation des médicaments, les organismes professionnels et / ou les associations industrielles et d'autres parties prenantes.

L'objectif à moyen et long terme devrait être d'agréger cette information au niveau international.

Recommandation 2 :

Un processus global pour **déterminer la liste des produits critiques ou vulnérables** devrait être développé.

Ce serait le plus facile à faire pour une organisation multilatérale au sein de la structure des Nations Unies et avec les contributions des Ministères de la Santé, des autorités de réglementation des médicaments, des organismes professionnels comme la FIP et des associations industrielles. La définition et les critères de désignation comme produits critiques ou vulnérables seraient basés sur la

[89] Source : Id.

vulnérabilité de l'approvisionnement, la complexité de la production, le nombre et l'emplacement des sites de fabrication de substances actives pharmaceutiques et de produits pharmaceutiques finis, la nécessité médicale et la capacité de substitution.

Cette liste nécessitera une révision continue et éclairera les réponses réglementaires, les pratiques d'approvisionnement et les stratégies d'atténuation des risques. Chaque pays pourrait adapter la liste aux conditions locales.

Recommandation 3 :

Tous les acheteurs de médicaments devraient être encouragés à adopter des processus d'approvisionnement actifs qui assurent la continuité de l'approvisionnement en médicaments de qualité. Les éléments des processus d'approvisionnement actifs de haute qualité comprennent :

- quantification améliorée, y compris les prévisions ;
- communication directe entre les agences d'approvisionnement et les fabricants autour des questions de capacité durable ;
- approches délibérées et réfléchies adaptées à la situation spécifique de chaque produit (contrats à long terme, à court terme, fractionnés ...) ;
- prix responsable qui valorise la qualité ;
- contrat obligatoire sur des bases raisonnables.

Recommandation 4 :

Tous les pays sont encouragés à éliminer la variabilité inutile des pratiques réglementaires dans et entre les pays. Toutes les autorités de réglementation doivent promouvoir une transparence responsable en ce qui concerne tous les processus réglementaires. Les fabricants sont encouragés à trouver un moyen sécurisé de partager les aspects non compétitifs des audits des fournisseurs et des entrepreneurs afin d'améliorer la transparence et de permettre des réponses coordonnées.

Recommandation 5 :

Tous les pays devraient étudier la possibilité de créer un organisme national chargé de recueillir et de partager des informations sur la demande et l'offre de médicaments dans leur juridiction. Cet organe pourrait également développer un cadre éthique pour la prise de décision relative à l'allocation des ressources en période de pénurie. Cet organe pourrait également coordonner la diffusion d'informations sur le stock national disponible disséminé dans l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement.

Recommandation 6 :

Tous les pays sont encouragés à élaborer des stratégies d'atténuation des risques fondées sur des données probantes qui pourraient inclure des stocks de sécurité et des stocks stratégiques, une planification de contingentement, une planification en cas de pandémie et une connaissance des capacités supplémentaires, adaptées à leurs besoins nationaux.

Le rapport de la FIP en 2017, quant à lui, donne un aperçu des différents systèmes d'informations mis en place dans le monde et les informations données par chacun de ces systèmes.

7.5. OMS

L'OMS a plus spécialement travaillé sur le sujet des vaccins, en prenant en compte la complexité croissante des contrôles multiples de la production. L'OMS cherche à réduire les doubles contrôles par une démarche de certification/validation des laboratoires de contrôle permettant une reconnaissance mutuelle des contrôles réalisés par les autorités. L'Organisation mondiale de la santé

a pris une initiative dans ce sens le 10 mai 2018 (Réunion d'Hyderhabab) intitulée « **Future QC approaches for efficient vaccines quality control : global initiative ».** Cette initiative vise à amener à la création d'un réseau de laboratoires de contrôle nationaux et à faire accepter par le pays qui reçoit les vaccins les contrôles réalisés par le laboratoire national du pays producteur. L'OMS favorise également la réalisation de tests *in vitro* simples plutôt que de tests biologiques *in vivo*.

À noter également le rapport de l'OMS sur le sujet des ruptures paru en janvier 2018, intitulé « *Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines*, Report by the Director-General

(http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB142/B142_13-en.pdf)

Il avait été précédé en 2017 par le rapport intitulé "*Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines.* Report by the Secretariat"

(http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_20-en.pdf)

et par celui de 2016 : "*Addressing the global shortages of medicines, and the safety and accessibility of children's medication.* Report by the Secretariat"

(http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_42-en.pdf).

7.6. SUISSE[90]

En Suisse plusieurs actions ont été menées, principalement pour informer sur les ruptures.

LA GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) fait régulièrement le point sur son site : http://www.gsasa.ch/pages/activites/economie-approvisionnenemt/ruptures-de-stock/?oid=1600&lang=FR. Par ailleurs, Swissmedic et l'Office fédéral pour l'approvisionnement économique sont chargés de maintenir des informations à jour sur deux sites : https://www.bwl.admin.ch/bwl/fr/home/themen/heilmittel/meldestelle.html et https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/out-of-stock.html. Enfin, un site en allemand a été créé spécifiquement sur ce sujet :

http://drugshortage.ch/index.php/home/

La Suisse a émis un certain nombre de recommandations dans ce domaine en 2016 (Recommandations et démarches prévues pour améliorer l'approvisionnement en médicaments en Suisse (PDF, 140 kB, 09.11.2016)) (tabelle-empfehlungen-fr-1.pdf), accessibles sur Internet.

Swissmedic a également établi des règles pour l'importation de produits étrangers en cas de pénurie (https://www.bwl.admin.ch/bwl/fr/home/themen/heilmittel/meldestelle.html).

[90] Source : Luc Besançon, pharma Suisse, Swiss association of pharmacists / Société Suisse des Pharmaciens

Ci-joint, le tableau le plus récent des ruptures constatées par l'office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays) :

Arzneimittel / médicaments / medicamenti						
Status / Statut / Stato	Datum Publikation / Date de publication / Data della pubblicazione	Letzte Aktualisierung / Dernière actualisation / Ultimo aggiornamento	Produktebezeichnung / Nom du produit / Nome del prodotto	Eintrittsdatum / Date de notification / Data d'inizio	Voraussichtliche Dauer / Durée prévue / Durata prevista	Bemerkungen / Remarques / Osservazioni
	20.04.2018		**Zerbaxa 1.5 g i.v.**	19.04.2018	30.06.2018	Andere wirkungsähnliche Substanzen verwenden / utiliser d'autres substances à effet similaire / Utilizzare sostanze con effetti simili
	18.04.2018		**Mandokef 2g, Lyophilisat**	01.10.2018	definitiv / définitif / definitivo	Marktrückzug / produit retiré du marché / Ritiro dal mercato Sortimentsstreichung: Mandokef Suppression de l'assortiment: Mandokef
	11.04.2018	17.04.2018	**Cytosar Solution 2000mg/20ml, Fertiglösung**	10.04.2018	05.05.2018	Andere Dosierungsstärken verwenden / utiliser d'autres dosages / Utilizzare dosaggi diversi
	10.04.2018		**Lanvis, Tabletten**	11.04.2018	28.06.2018	Keine Empfehlungen verfügbar / aucune recommandation disponible / Nessuna raccomandazione disponibile
	06.04.2018	11.04.2018	**Naropin 0.2 % (5x10 ml/5x20ml), 0.5%/, 0.75% Injektionslösung**	01.04.2018	01.12.2019	Andere wirkungsähnliche Substanzen verwenden / utiliser d'autres substances à effet similaire / Utilizzare sostanze con effetti simili
	23.03.2018		**Azithromycin Mepha 500mg, Lactab**	19.03.2018	unbekannt / inconnue / indeterminata	Bei anderen Anbietern beziehen / à commander chez d'autres prestataires / Ordinare presso altri fornitori
	15.03.2017		**Humatin 250 mg, Kapseln**	16.03.2018	30.04.2018	Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware.Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / Marché alimenté grâce aux stocks obligatoires. N.B.: ne pas faire d'achat préventif / Mercato rifornito con scorte obbligatorie N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva
	14.03.2018	26.04.2018	**EpiPen Injektionslösung 0.3mg, Auto Injektor**	16.03.2018	unbekannt / inconnue / indeterminata	Beschränkt lieferbar / disponible en quantité limitée / Disponibile in quantità limitata Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / N.B.: ne pas faire d'achat préventif / N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva
	06.03.2018	16.04.2018	**Adalat CR 20mg, Retardtabletten**	22.02.2018	27.08.2018	Andere Dosierungsstärken verwenden / utiliser d'autres dosages / Utilizzare dosaggi diversi Andere wirkungsähnliche Substanzen verwenden / utiliser d'autres substances à effet similaire / Utilizzare sostanze con effetti simili
	10.01.2018	03.04.2018	**Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4.5g, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**	19.01.2018	31.12.2018	Beschränkt lieferbar / disponible en quantité limitée / Disponibile in quantità limitata Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / N.B.: ne pas faire d'achat préventif / N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva
	01.12.2017	25.01.2018	**Augmentin i.v. 1.1g, Ampullen**	18.12.2017	30.06.2018	Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware.Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / Marché alimenté grâce aux stocks obligatoires. N.B.: ne pas faire d'achat préventif / Mercato rifornito con scorte obbligatorie N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva Bei anderen Anbietern beziehen / à commander chez d'autres prestataires / Ordinare presso altri fornitori
	01.12.2017	04.04.2018	**Augmentin i.v. 1.2g, Ampullen**	01.01.2018	01.05.2018	Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware.Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / Marché alimenté grâce aux stocks obligatoires. N.B.: ne pas faire d'achat préventif / Mercato rifornito con scorte obbligatorie N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva Bei anderen Anbietern beziehen / à commander chez d'autres prestataires / Ordinare presso altri fornitori
	28.09.2017	01.02.018	**Cefuroxim Labatec i.v. 1.5g, Ampullen**	28.09.2017	31.07.2018	Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware.Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / Marché alimenté grâce aux stocks obligatoires. N.B.: ne pas faire d'achat préventif / Mercato rifornito con scorte obbligatorie N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva Bei anderen Anbietern beziehen / à commander chez d'autres prestataires / Ordinare presso altri fornitori
	14.08.2017	25.01.2018	**Augmentin i.v. 2.2g, Ampullen**	23.08.2017	30.06.2018	Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware.Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / Marché alimenté grâce aux stocks obligatoires. N.B.: ne pas faire d'achat préventif / Mercato rifornito con scorte obbligatorie N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva Bei anderen Anbietern beziehen / à commander chez d'autres prestataires / Ordinare presso altri fornitori
	06.06.2017		**DepoCyte Injektionssuspension**	09.06.2017	unbekannt / inconnue / indeterminata	Keine Empfehlungen verfügbar / aucune recommandation disponible / Nessuna raccomandazione disponibile
	20.01.2017	03.11.2017	**Erythrocin ES-500mg Tabletten**	31.07.2015	30.06.2018	Nicht lieferbar / pas disponible / Non disponibile
	24.05.2016	11.04.2018	**Amsidyl®, Infusionspräparat**	06.08.2014	01.05.2018	Nicht lieferbar / pas disponible / Non disponibile

Il en va de même pour les vaccins :

Impfstoffe / Vaccins / Vaccini						
Status / Statut / Stato	Datum Publikation / Date de publication / Data della pubblicazione	Letzte Aktualisierung / Dernière actualisation / Ultimo aggiornamento	Produktebezeichnung / Nom du produit / Nome del prodotto	Eintrittsdatum / Date de notification / Data d'inizio	Voraussichtliche Dauer / Durée prévue / Durata prevista	Bemerkungen* / Remarques* / Osservazioni*
	25.04.2018	**30.04.2018**	**MMRvaxPRO, Fertigspritzen**	**19.04.2018**	**30.06.2018**	**Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware / marché alimenté grâce aux stocks obligatoires / Mercato rifornito con scorte obbligatorie Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / N.B.: ne pas faire d'achat préventif / N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva**
	03.04.2018	05.04.2018	**HBVAXPRO 40 Dialyse, Ampulle**	03.04.2018	30.06.2018	Die Versorgung des Marktes erfolgt mit Pflichtlagerware. / marché alimenté grâce aux stocks obligatoires / Mercato rifornito con scorte obbligatorie Wichtiger Hinweis: Keine Hamsterkäufe tätigen / N.B.: ne pas faire d'achat préventif / N.B.: non fare acquisti per stoccaggio di riserva
	12.06.2017	08.12.2017	**Diphtherie-Tetanus-Adsorbatimpfstoff (für Kinder)**	07.06.2017	31.05.2018	Lieferunterbruch dT-Impfstoffe Interruption de la livraison des vaccins dT Interruzione di fornitura di vaccini dT Polyvalente Impfstoffe / vaccins poyvalents / vaccini polivalente
	01.03.2016	26.01.2018	**Infanrix® DTPa-IPV, Injektionssuspension**	11.03.2015	31.12.2018	Lieferunterbruch dT-Impfstoffe Interruption de la livraison des vaccins dT Interruzione di fornitura di vaccini dT Alternative Impfstoffe / autres vaccins / Vaccini alternativi: Tetravac
	21.12.2016	05.04.2017	**Poliorix® Injektionslösung**	31.12.2016	31.12.2018	
	29.11.2016	22.06.2017	**Viperfav® 2500U, Infusionslösung**	15.07.2016	Q3 / 2018	http://toxinfo.ch/Antivenin

7.7. ESPAGNE[91]

Un « problème d'approvisionnement » est défini par *l'Agence Espagnole des Médicaments et des Produits de Santé* (AEMPS) comme une situation dans laquelle les unités disponibles d'un médicament dans le circuit pharmaceutique sont inférieures aux besoins de consommation nationaux ou locaux. En Espagne, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché du médicament sont tenus d'informer l'AEMPS de toute rupture de stocks ou restriction anormale dans l'approvisionnement de leurs médicaments. Les autorités sanitaires régionales peuvent également informer l'AEMPS. L'AEMPS maintient la mise à jour de la liste des présentations de médicaments avec des problèmes d'approvisionnement : https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html?activos=1. La base de données contient, pour chaque présentation, le code du produit, le nom du médicament, le titulaire de l'AMM, la date de début du problème et la date d'achèvement prévue si connue, ainsi que des informations supplémentaires importantes sur les alternatives existantes. **Par exemple, dans une requête faite le 19 février 2018, il y avait en Espagne (sur un total ≈ 17 000 présentations effectivement commercialisées) 253 présentations avec des pénuries**, réparties comme suit :

Il existe d'autres médicaments avec le même principe actif et pour la même voie d'administration.	152
Il peut être demandé en tant que « médicament étranger »	30
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché effectue une distribution contrôlée lorsqu'il y a des unités limitées.	20
Consultez la note d'information : https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro	11

[91] Source : farmaindustria, Emili Esteve Sala, *Departamento Técnico Director*

Pénurie temporaire	6
Pénurie temporaire. Il y a des unités limitées	4
Pénurie temporaire. Autorisé la commercialisation exceptionnelle d'unités avec des matériaux d'emballage autres que l'espagnol, destinés exclusivement aux services hospitaliers de pharmacie.	1
Le médecin prescripteur doit déterminer la possibilité d'utiliser d'autres traitements commercialisés.	29
TOTAL	253

L'AEMPS, consciente des problèmes de santé causés par la rupture des stocks due au commerce parallèle de certains médicaments a publié, en juin 2012, une instruction (https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/industria/2012/docs/circular_2-2012.pdf). Ce dispositif a été soumis avant sa publication à la procédure d'information prévue par la directive 98/34/CE, très probablement en relation avec les derniers paragraphes de l'article 81 de la directive 2001/83 / CE:

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.

Il convient, en outre, que les modalités de mise en œuvre du présent article soient justifiées par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, dans le respect des règles du traité, et notamment de celles relatives à la libre circulation des marchandises et à la concurrence ».

La circulaire AEMPS exige la notification préalable des expéditions vers d'autres États membres des médicaments autorisés en Espagne qui i) peuvent causer un problème de santé et ii) sont inclus dans la liste publiée sur le site web de l'AEMPS. (https://labofar.aemps.es/labofar/registro/medicamentosEEE/consulta.do?metodo=detalleBusqueda). Ces notifications à l'AEMPS doivent être faites électroniquement par les titulaires de l'autorisation de distribution en gros, pour chaque expédition vers un autre État membre, trois jours ouvrables avant l'envoi. En outre, si l'AEMPS le décide, les titulaires de l'AMM peuvent aussi être obligés de faire cette notification. Si un médicament de la liste est identifié dans la notification, l'AEMPS informera le distributeur (grossiste ou titulaire de l'AMM) de la nécessité de ne pas procéder à l'expédition, en informant également les services d'inspection d'effectuer les contrôles correspondants.

* *

*

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Création d'un groupe de travail par le Conseil n°6 du 6 septembre 2017.

Sur la base d'une note de cadrage préparée par la 4ème section, avec appel à participer à toutes les sections.

But : disposer d'un tableau clair de la situation française et de la composante européenne afin de proposer des recommandations pour faciliter l'émergence de solutions pérennes.

Ciblage : médicaments anti-infectieux, médicaments anticancéreux, vaccins.

Animation et coordination du groupe : Bruno BONNEMAIN

Rédaction du rapport et coordination des commentaires : Marie-Christine BELLEVILLE

*Avec la participation d'*Alain ASTIER (Chapitre II).

16 réunions ont eu lieu entre le 26 septembre 2017 et le 14 mai 2018.

Composition :

- Alain ASTIER
- Marie-Christine BELLEVILLE
- Yvonnick BEZIE
- Bruno BONNEMAIN
- Jean-Luc DELMAS
- Jean-Michel DESCOUTURES
- Claude MONNERET
- Pascal PAUBEL
- Jean-Hugues TROUVIN

* *

*

AUDITIONS

Administrations publiques et Agences

Ansm	Mme Dominique DEBOURGES	Chef du Pôle Contrôle du marché
CSIS	M. Noël RENAUDIN	Co-Président
CEPS	M. Maurice-Pierre PLANEL	Président
InCA	Mme Muriel DAHAN	Directrice des recommandations et du médicament

Différentes parties prenantes ont été auditionnées :

Industrie de la chimie fine pharmaceutique et industrie du médicament

Axyntis	M. David SIMMONET	Directeur général
Lilly France	Mme MARIE-LINE SALAMA-BIARD	Directeur général, Pharmacien responsable, Directrice des Affaires réglementaires - Paris
	MME NADIA BEAUDOUX	Consultant en affaires réglementaires - Responsable de l'équipe Affaires Réglementaires du site Lilly de Fegersheim
Sanofi-Pasteur	M. Philippe JUVIN	Directeur général délégué, Pharmacien responsable - Lyon
	M. Alain DUTILLEUL	Directeur des Affaires publiques Vaccins
Sanofi Winthrop industrie	M. Philippe GERMANAUD	Responsable Qualité Groupe
Synerlab	M. Pierre BANZET	Président
Teva	M. Érick ROCHE	Président

Associations et Organisations professionnelles

Xi.o.n.	M. Claude-Alain CUDENNEC	Représentant une association de patients. Délégué général de l'Association Française des Sociétés de Services et d'Innovation pour les Sciences de la Vie (AFSSI), représentant les Sociétés de Recherche sous contrats
Leem	M. Philippe LAMOUREUX	Directeur général

	Dr. Thomas BOREL	Directeur des Affaires Scientifiques
	Mme Anne CARPENTIER	Directeurs des Affaires Pharmaceutiques
GEMME	Mme Catherine BOURRIENNE-BAUTISTA	Déléguée générale
UNICANCER Achats –	M. Luc DELPORTE, au titre du CLAPS	Directeur
UNIHA	Mme Fabienne DEBRADE, au titre du CLAPS	Directeur général adjoint
GAM	M. Stéphane ANCEL, au titre du CLAPS	Directeur

* *

*